

08.10.2004

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年12月4日  
Date of Application:

出願番号 特願2003-405337  
Application Number:  
[ST. 10/C]: [JP2003-405337]

REC'D 02 DEC 2004

WIPO

PCT

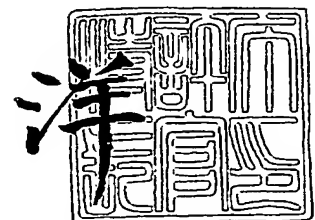
出願人 エーザイ株式会社  
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年11月19日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2004-3105269

【書類名】 特許願  
【整理番号】 E1-A0310  
【提出日】 平成15年12月 4日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 A61K 31/5025  
A61K 31/522  
A61P 25/00

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市二の宮 4-2-19  
【氏名】 村本 賢三

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県土浦市常名 820-1  
【氏名】 安田 信之

【特許出願人】  
【識別番号】 000000217  
【氏名又は名称】 エーザイ株式会社

【代理人】  
【識別番号】 100102978  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 清水 初志

【選任した代理人】  
【識別番号】 100108774  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 橋本 一憲

【選任した代理人】  
【識別番号】 100121072  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 川本 和弥

【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 041092  
【納付金額】 21,000円

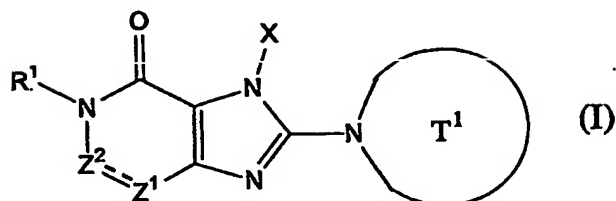
【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 図面 1  
【物件名】 要約書 1

## 【書類名】特許請求の範囲

## 【請求項 1】

下記一般式 (I)

## 【化 1】

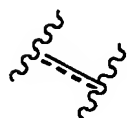


〔前記式 (I) 中、 $T^1$  は環中 1 または 2 個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である 4～12 員ヘテロ環式基を意味する；

$X$  は置換基を有していてもよい  $C_1-6$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_2-6$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_2-6$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_6-10$  アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい  $C_6-10$  アリール  $C_1-6$  アルキル基または置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール  $C_1-6$  アルキル基を意味する；

前記式 (I) 中、式

## 【化 2】



は、単結合または二重結合を意味する；

前記式

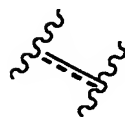
## 【化 3】



が単結合の場合、 $Z^1$  は式  $-NR^2-$  で表わされる基を意味し、 $Z^2$  はカルボニル基を意味する；

前記式

## 【化 4】



が二重結合の場合、 $Z^1$  および  $Z^2$  はそれぞれ独立して、窒素原子または式  $-CR^2=$  で表わされる基を意味する；

$R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ独立して、式  $-A^0-A^1-A^2$  (式中、 $A^0$  は、単結合または下記置換基 B 群から選ばれる 1～3 個の基を有していてもよい  $C_1-6$  アルキレン基を意味する；

$A^1$  は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式  $-O-CO-$ 、式  $-CO-O-$ 、式  $-NR^A-$ 、式  $-CO-NR^A-$ 、式  $-NR^A-CO-$ 、式  $-SO_2-NR^A-$  または式  $-NR^A-SO_2-$  を意味する；

$A^2$  および  $R^A$  は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、グアニジノ基、 $C_1-6$  アルキル基、 $C_3-8$  シクロアルキル基、 $C_3-8$  シクロアルケニル基、 $C_2-6$  アルケニル基、 $C_2-6$  アルキニル基、 $C_6-10$  アリール基、5～10 員ヘテロアリール基、4～8 員ヘテロ環式基、5～10 員ヘテロアリール  $C_1-6$  アルキル基、 $C$

6-10 アリール C<sub>1</sub>-6 アルキル基または C<sub>2</sub>-7 アルキルカルボニル基を意味する。  
 ただし、A<sup>2</sup> および R<sup>A</sup> はそれぞれ独立して下記置換基 B 群からなる群から選ばれる 1  
 ~3 個の基を有していてもよい。) で表わされる基を意味する。Z<sup>2</sup> が式-CR<sup>2</sup>=であ  
 る場合、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が一緒になって 5~7 員環を形成しても良い。

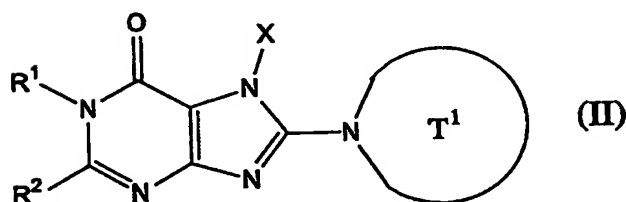
<置換基 B 群>

置換基 B 群は、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、トリフル  
 オロメチル基、トリフルオロメトキシ基、アルキレンジオキシ基、置換基を有していても  
 よい C<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル基、C<sub>2</sub>-6 アルケニル基、C<sub>2</sub>-6  
 アルキニル基、C<sub>6</sub>-10 アリール基、5~10 員ヘテロアリール基、4~8 員ヘテロ環  
 式基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>1</sub>-6 アルキルチオ基、式-SO<sub>2</sub>-NR<sup>B1</sup>-R<sup>B2</sup>  
 、式-NR<sup>B1</sup>-CO-R<sup>B2</sup>、式-NR<sup>B1</sup>-R<sup>B2</sup> (式中、R<sup>B1</sup> および R<sup>B2</sup> はそ  
 れぞれ独立して水素原子または C<sub>1</sub>-6 アルキル基を意味する。) で表わされる基、式-  
 CO-R<sup>B3</sup> (式中、R<sup>B3</sup> は 4~8 員ヘテロ環式基を意味する。) で表わされる基、式-  
 CO-R<sup>B4</sup>-R<sup>B5</sup> および式-CH<sub>2</sub>-CO-R<sup>B4</sup>-R<sup>B5</sup> (式中、R<sup>B4</sup> は単結  
 合、酸素原子または式-NR<sup>B6</sup>-を意味し、R<sup>B5</sup> および R<sup>B6</sup> はそれぞれ独立して水  
 素原子、C<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル基、C<sub>2</sub>-6 アルケニル基、C<sub>2</sub>-  
 6 アルキニル基、C<sub>6</sub>-10 アリール基、5~10 員ヘテロアリール基、4~8 員ヘテ  
 ロ環 C<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>6</sub>-10 アリール C<sub>1</sub>-6 アルキル基または 5~10 員ヘテ  
 ロアリール C<sub>1</sub>-6 アルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。]  
 で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防また  
 は治療剤。

【請求項 2】

下記一般式 (I I)

【化 5】

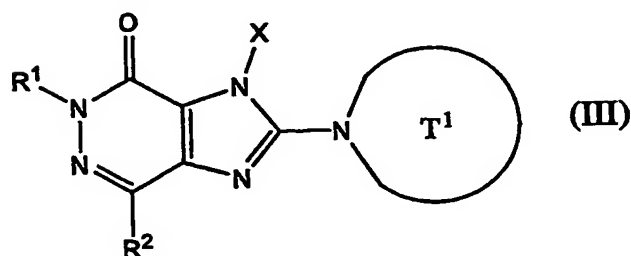


〔前記式 (I I) 中、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および T<sup>1</sup> は請求項 1 記載の X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および  
 T<sup>1</sup> とそれぞれ同意義である。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物  
 を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

【請求項 3】

下記一般式 (I I I)

【化 6】

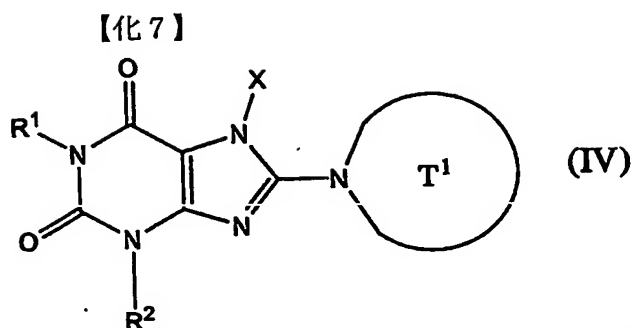


〔前記式 (I I I) 中、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および T<sup>1</sup> は請求項 1 記載の X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> およ  
 び T<sup>1</sup> とそれぞれ同意義である。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和  
 物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

【請求項 4】

下記一般式 (I V)



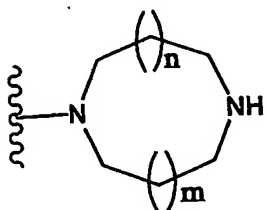


〔前記式 (IV) 中、X、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $T^1$  は請求項 1 記載の X、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $T^1$  とそれぞれ同意義である。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

【請求項 5】

前記  $T^1$  が、置換基を有していてもよい下記式

【化8】

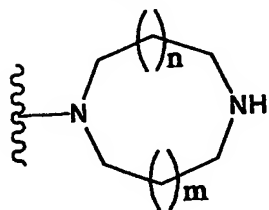


(式中、 $n$  および  $m$  はそれぞれ独立して 0 または 1 を意味する。) で表わされる基、置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、置換基を有していてもよいピロリジン-1-イル基、置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基または置換基を有していてもよいアゼパン-1-イル基である請求項 1～4 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

【請求項 6】

前記  $T^1$  が下記式

【化9】



(式中、 $n$  および  $m$  はそれぞれ独立して 0 または 1 を意味する。) で表わされる基、アミノ基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、アミノ基を有していてもよいピロリジン-1-イル基、アミノ基を有していてもよいピペリジン-1-イル基またはアミノ基を有していてもよいアゼパン-1-イル基である請求項 1～4 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

【請求項 7】

前記  $T^1$  がピペラジン-1-イル基または 3-アミノピペリジン-1-イル基である請求項 1～4 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

【請求項 8】

前記  $T^1$  がピペラジン-1-イル基である請求項 1～4 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

【請求項 9】

前記 X が式  $-X^1-X^2$  (式中、 $X^1$  は単結合または置換基を有していてもよいメチレン基を意味する； $X^2$  は置換基を有していてもよい  $C_2-6$  アルケニル基、置換基を有して

いてもよい  $C_2 - 6$  アルキニル基または置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。) で表わされる基である請求項 1~8 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

【請求項 10】

前記 X が式  $-X^{11} - X^{12}$  (式中、 $X^{11}$  は単結合またはメチレン基を意味する； $X^{12}$  は  $C_2 - 6$  アルケニル基、 $C_2 - 6$  アルキニル基または置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。) で表わされる基である請求項 1~8 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

【請求項 11】

置換基を有していてもよいフェニル基が、水酸基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、フルオロメチル基、ビニル基、メトキシ基、エトキシ基、アセチル基、シアノ基、ホルミル基および  $C_2 - 7$  アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる基を 2 位に有していてもよいフェニル基である請求項 9 または 10 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

【請求項 12】

X が 3-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-ブチン-1-イル基、ベンジル基または 2-クロロフェニル基である請求項 1~8 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

【請求項 13】

X が 2-ブチン-1-イル基である請求項 1~8 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

【請求項 14】

$R^1$  が水素原子または式  $-A^{10} - A^{11} - A^{12}$  (式中、 $A^{10}$  は、下記置換基 C 群から選ばれる 1~3 個の基を有していてもよい  $C_1 - 6$  アルキレン基を意味する； $A^{11}$  は、単結合、酸素原子、硫黄原子またはカルボニル基を意味する； $A^{12}$  は、水素原子、下記置換基 C 群から選ばれる 1~3 個の基を有していてもよい  $C_6 - 10$  アリール基、下記置換基 C 群から選ばれる 1~3 個の基を有していてもよい 5~10 員ヘテロアリール基、下記置換基 C 群から選ばれる 1~3 個の基を有していてもよい 5~10 員ヘテロアリール  $C_1 - 6$  アルキル基または下記置換基 C 群から選ばれる 1~3 個の基を有していてもよい  $C_6 - 10$  アリール  $C_1 - 6$  アルキル基を意味する。) で表わされる基である、請求項 1~13 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

<置換基 C 群>

置換基 C 群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、 $C_1 - 6$  アルキル基、 $C_1 - 6$  アルコキシ基、 $C_1 - 6$  アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式  $-NR^{C1} - R^{C2}$  (式中、 $R^{C1}$  および  $R^{C2}$  はそれぞれ独立して水素原子または  $C_1 - 6$  アルキル基を意味する。) で表わされる基、式  $-CO - R^{C3} - R^{C4}$  および式  $-CH_2 - CO - R^{C3} - R^{C4}$  (式中、 $R^{C3}$  は単結合、酸素原子または式  $-NR^{C5} -$  を意味し、 $R^{C4}$  および  $R^{C5}$  はそれぞれ独立して水素原子または  $C_1 - 6$  アルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。

【請求項 15】

前記  $R^1$  が、水素原子、下記置換基 C 群から選ばれる 1~3 個の基を有していてもよい  $C_1 - 6$  アルキル基、下記置換基 C 群から選ばれる 1~3 個の基を有していてもよい 5~10 員ヘテロアリール  $C_1 - 6$  アルキル基または下記置換基 C 群から選ばれる 1~3 個の基を有していてもよい  $C_6 - 10$  アリール  $C_1 - 6$  アルキル基である、請求項 1~13 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤；

<置換基 C 群>

置換基 C 群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、 $C_1 - 6$  アルキル基、 $C_1 - 6$  アルコキシ基、 $C_1 - 6$  アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式  $-NR^{C1} -$

$R^{C2}$  (式中、 $R^{C1}$  および  $R^{C2}$  はそれぞれ独立して水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表わされる基、式  $-CO-R^{C3}-R^{C4}$  および式  $-CH_2-CO-R^{C3}-R^{C4}$  (式中、 $R^{C3}$  は単結合、酸素原子または式  $-NR^{C5}-$  を意味し、 $R^{C4}$  および  $R^{C5}$  はそれぞれ独立して水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。

#### 【請求項 16】

前記置換基 C 群が、シアノ基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基およびハロゲン原子からなる群である請求項 14 または 15 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

#### 【請求項 17】

前記  $R^1$  が、メチル基、シアノベンジル基、フルオロシアノベンジル基、フェネチル基、2-メトキシエチル基または 4-メトキシカルボニルピリジン-2-イル基である、請求項 1~13 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

#### 【請求項 18】

$R^1$  が、メチル基または 2-シアノベンジル基である、請求項 1~13 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

#### 【請求項 19】

$R^2$  が、水素原子、シアノ基、または式  $-A^{21}-A^{22}$  (式中、 $A^{21}$  が、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式  $-O-CO-$ 、式  $-CO-O-$ 、式  $-NR^{A2}-$ 、式  $-CO-NR^{A2}-$  または式  $-NR^{A2}-CO-$  を意味する； $A^{22}$  および  $R^{A2}$  は、それぞれ独立して水素原子、シアノ基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_3-8$  シクロアルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_6-10$  アリール基、5~10 員ヘテロアリール基、4~8 員ヘテロ環式基、5~10 員ヘテロアリール  $C_{1-6}$  アルキル基または  $C_6-10$  アリール  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。ただし、 $A^{22}$  および  $R^{A2}$  はそれぞれ独立して下記置換基 D 群から選ばれる 1~3 個の基を有していてもよい。) で表わされる基である請求項 1~18 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

#### <置換基 D 群>

置換基 D 群は、水酸基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式  $-NR^{D1}-R^{D2}$  (式中、 $R^{D1}$  および  $R^{D2}$  はそれぞれ独立して水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表わされる基、式  $-CO-R^{D3}$  (式中、 $R^{D3}$  は 4~8 員ヘテロ環式基を意味する。) で表わされる基および式  $-CO-R^{D4}-R^{D5}$  (式中、 $R^{D4}$  は単結合、酸素原子または式  $-NR^{D6}-$  を意味し、 $R^{D5}$  および  $R^{D6}$  はそれぞれ独立して水素原子、 $C_3-8$  シクロアルキル基または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。

#### 【請求項 20】

前記  $R^2$  が、水素原子、シアノ基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルキル基、式  $-CONR^{D7}R^{D8}$  (式中、 $R^{D7}$  および  $R^{D8}$  はそれぞれ独立して、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表わされる基または式  $-A^{23}-A^{24}$  (式中、 $A^{23}$  が、酸素原子、硫黄原子または式  $-NR^{A3}-$  を意味する； $A^{24}$  および  $R^{A3}$  は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基 D 1 群から選ばれる 1 個の基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、下記置換基 D 1 群から選ばれる 1 個の基を有していてもよい  $C_3-8$  シクロアルキル基、下記置換基 D 1 群から選ばれる 1 個の基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、下記置換基 D 1 群から選ばれる 1 個の基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、下記置換基 D 1 群から選ばれる 1 個の基を有していてもよいフェニル基または下記置換基 D 1 群から選ばれる 1 個の基を有していてもよい 5~

10員ヘテロアリール基を意味する。) で表わされる基である請求項1~18のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

<置換基D1群>

置換基D1群は、カルボキシ基、C<sub>2</sub>-7アルコキシカルボニル基、C<sub>1</sub>-6アルキル基、式-CONR<sup>D7</sup>R<sup>D8</sup> (式中、R<sup>D7</sup> およびR<sup>D8</sup> はそれぞれ独立して、水素原子またはC<sub>1</sub>-6アルキル基を意味する。) で表わされる基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、C<sub>1</sub>-6アルキル基およびC<sub>1</sub>-6アルコキシ基からなる群を意味する。

【請求項21】

前記R<sup>2</sup> が、水素原子、メチル基、シアノ基、C<sub>1</sub>-6アルコキシ基または式-A<sup>25</sup>-A<sup>26</sup> (式中、A<sup>25</sup> が、酸素原子、硫黄原子または式-NR<sup>A4</sup>-を意味する; A<sup>26</sup> およびR<sup>A4</sup> は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有しているC<sub>1</sub>-6アルキル基、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有しているC<sub>3</sub>-8シクロアルキル基または下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有しているフェニル基) で表わされる基である請求項1~18のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

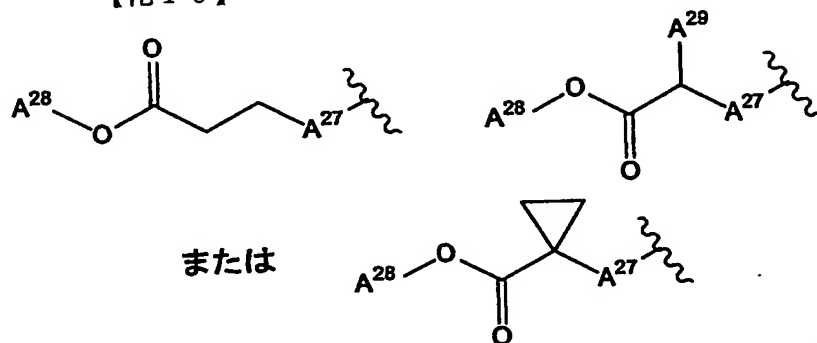
<置換基D1群>

置換基D1群は、カルボキシ基、C<sub>2</sub>-7アルコキシカルボニル基、C<sub>1</sub>-6アルキル基、式-CONR<sup>D7</sup>R<sup>D8</sup> (式中、R<sup>D7</sup> およびR<sup>D8</sup> はそれぞれ独立して、水素原子またはC<sub>1</sub>-6アルキル基を意味する。) で表わされる基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、C<sub>1</sub>-6アルキル基およびC<sub>1</sub>-6アルコキシ基からなる群を意味する。

【請求項22】

前記R<sup>2</sup> が、水素原子、シアノ基、メトキシ基、カルバモイルフェニルオキシ基、式

【化10】



(式中、A<sup>27</sup> は酸素原子、硫黄原子または-NH-を意味する; A<sup>28</sup> およびA<sup>29</sup> はそれぞれ独立して水素原子またはC<sub>1</sub>-6アルキル基を意味する。) で表わされる基である、請求項1~18のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

【請求項23】

前記R<sup>2</sup> が水素原子、シアノ基または2-カルバモイルフェニルオキシ基である請求項1~18のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

【請求項24】

前記一般式(I)記載の化合物が、

7-(2-ブチニル)-1、3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3, 7-ジヒドロプリン-2、6-ジオン、  
7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン、  
3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン、

2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチニル)-5-メチル-3,  
5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン、  
2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)  
]-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド、  
7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン  
-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル、および  
2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 4-  
ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-5-イルメチル]ベンゾニトリルからなる  
群から選ばれるいずれか一つである、請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれら  
の水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

【請求項25】

前記一般式(I)記載の化合物が、

7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1  
, 7-ジヒドロプリン-6-オン、  
3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒド  
ロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン、  
2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチニル)-5-メチル-3,  
5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン、  
2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル  
)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド、  
7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン  
-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル、および  
2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 4-  
ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-5-イルメチル]ベンゾニトリルからなる  
群から選ばれるいずれか一つである、請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれら  
の水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 多発性硬化症予防剤または治療剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、縮合イミダゾール誘導体を含有する多発性硬化症予防または治療剤に関する。

【背景技術】

【0002】

多発性硬化症 (MS) は、原因不明の中枢神経脱髄疾患であり、主に若年成人を侵し、脳、脊髄、視神経などの中枢神経組織に多巣性に脱髄病変が生じるため、多彩な神経症状が再発寛解を繰り返して起こる。臨床症状としては中枢神経のどこの障害でも生じるが、視神経と脊髄障害に基づく視力障害、運動麻痺、歩行障害、しびれ感、異常感覚、感覚麻痺、目痛等が見られる。患者の血清や髄液中には、ミエリン構成成分である塩基性タンパク (myelin basic protein: MBP)、ガラクトセレブシド、ガングリオシド等に対する抗体の上昇が認められる。細胞性免疫に関しても病巣へのリンパ球浸潤等自己免疫機序が関与していることを示唆する所見が得られているが、確定的ではない。

【0003】

ジペプチジルペプチダーゼ IV (Dipeptidyl peptidase-IV: DPP IV (CD26)) は、ポリペプチド鎖の遊離 N 末端から  $-X-Pro$  (X はいかなるアミノ酸でもよい) のジペプチドを特異的に加水分解するセリンプロテアーゼの 1 種である。

【0004】

実験的自己免疫脳脊髄炎 (EAE) は、多年にわたり MS の受け入れられてきた動物モデルであるが (非特許文献 1)、低分子化合物である I40 (Lys[Z(NO)<sub>2</sub>]-pyrrolidide) (M=414.89) という DPP IV 阻害作用を持つ化合物が、皮下投与により EAE モデルにおいて効果を示すことが、Steinbrecher らにより報告されている (非特許文献 2)。

【非特許文献 1】 Chn. Immunol. Immunopath. 77:4-13(1995)

【非特許文献 2】 The journal of immunology, 2001, 116, p2041-2048

【発明の開示】

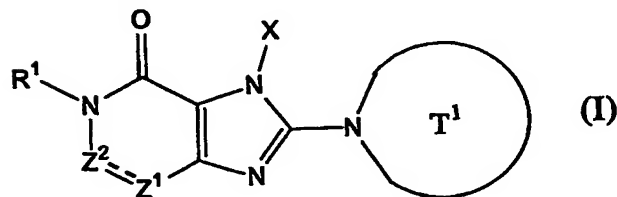
【0005】

本発明者らは上記事情に鑑みて鋭意研究を行った結果、ヒポキサンチン誘導体、イミダゾピリダジノン誘導体、キサンチン誘導体をはじめとする縮合イミダゾール誘導体が、多発性硬化症の優れた予防または治療剤となることを見出し、本発明を完成した。すなわち本発明は以下を含む

【0006】

〔1〕 下記一般式 (I)

【化 1.1】



〔前記式 (I) 中、T<sup>1</sup> は環中 1 または 2 個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である 4～12 員ヘテロ環式基を意味する；

X は置換基を有していてもよい C<sub>1</sub>～6 アルキル基、置換基を有していてもよい C<sub>2</sub>～6 アルケニル基、置換基を有していてもよい C<sub>2</sub>～6 アルキニル基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい C<sub>6</sub>～10 アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール C<sub>1</sub>～6 アルキル基または置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール C<sub>1</sub>～6 アルキル基を意味する；

前記式 (I) 中、式

A Feynman diagram showing a fermion line (solid line) with a dashed internal line and wavy external lines.

前記式

前記式

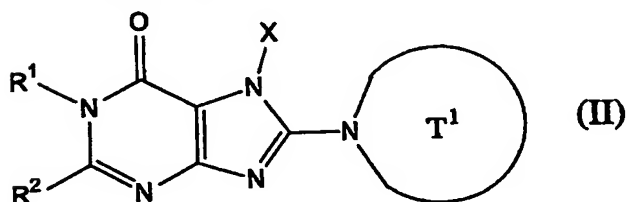
出証特2004-3105269

ロアリールC<sub>1</sub>-6アルキル基を意味する。)で表わされる基からなる群を意味する。]で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

【0007】

[2] 下記一般式 (II)

【化15】

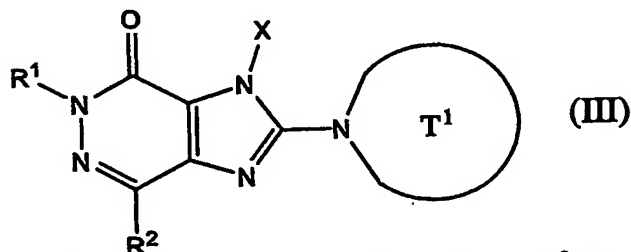


[前記式 (II) 中、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および T<sup>1</sup> は請求項1記載の X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および T<sup>1</sup> とそれぞれ同意義である。]で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

【0008】

[3] 下記一般式 (III)

【化16】

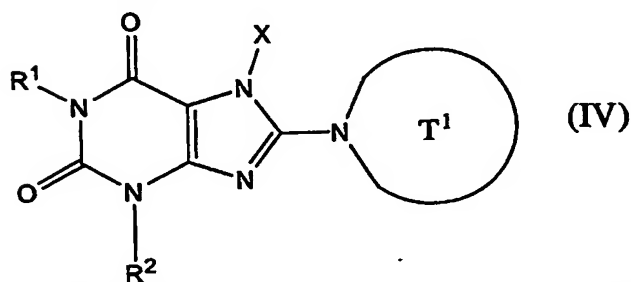


[前記式 (III) 中、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および T<sup>1</sup> は請求項1記載の X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および T<sup>1</sup> とそれぞれ同意義である。]で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

【0009】

[4] 下記一般式 (IV)

【化17】



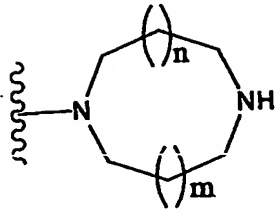
[前記式 (IV) 中、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および T<sup>1</sup> は請求項1記載の X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および T<sup>1</sup> とそれぞれ同意義である。]で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

【0010】

[5] 前記 T<sup>1</sup> が、置換基を有していてもよい下記式



## 【化18】

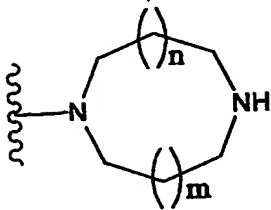


(式中、 $n$ および $m$ はそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表わされる基、置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、置換基を有していてもよいピロリジン-1-イル基、置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基または置換基を有していてもよいアゼパン-1-イル基である〔1〕～〔4〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

## 【0011】

〔6〕 前記 $T^1$ が下記式

## 【化19】



(式中、 $n$ および $m$ はそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表わされる基、アミノ基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、アミノ基を有していてもよいピロリジン-1-イル基、アミノ基を有していてもよいピペリジン-1-イル基またはアミノ基を有していてもよいアゼパン-1-イル基である〔1〕～〔4〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

## 【0012】

〔7〕 前記 $T^1$ がピペラジン-1-イル基または3-アミノピペリジン-1-イル基である〔1〕～〔4〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

## 【0013】

〔8〕 前記 $T^1$ がピペラジン-1-イル基である〔1〕～〔4〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

。

## 【0014】

〔9〕 前記 $X$ が式 $-X^1-X^2$  (式中、 $X^1$ は単結合または置換基を有していてもよいメチレン基を意味する； $X^2$ は置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基または置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。)で表わされる基である〔1〕～〔8〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

## 【0015】

〔10〕 前記 $X$ が式 $-X^{11}-X^{12}$  (式中、 $X^{11}$ は単結合またはメチレン基を意味する； $X^{12}$ は $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基または置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。)で表わされる基である〔1〕～〔8〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

## 【0016】

〔11〕 置換基を有していてもよいフェニル基が、水酸基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、フルオロメチル基、ビニル基、メトキシ基、エトキシ基、アセチル基、シアノ基、ホルミル基および $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる

基を2位に有していてもよいフェニル基である〔9〕または〔10〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

【0017】

〔12〕 Xが3-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-ブチン-1-イル基、ベンジル基または2-クロロフェニル基である〔1〕～〔8〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

【0018】

〔13〕 Xが2-ブチン-1-イル基である〔1〕～〔8〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

【0019】

〔14〕  $R^1$  が水素原子または式  $-A^{10}-A^{11}-A^{12}$  (式中、 $A^{10}$  は、下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基を意味する

；  
 $A^{11}$  は、単結合、酸素原子、硫黄原子またはカルボニル基を意味する；

$A^{12}$  は、水素原子、下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール  $C_{1-6}$  アルキル基または下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表わされる基である、〔1〕～〔13〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

<置換基C群>

置換基C群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式  $-NR^{C1}-R^{C2}$  (式中、 $R^{C1}$  および  $R^{C2}$  はそれぞれ独立して水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表わされる基、式  $-CO-R^{C3}-R^{C4}$  および式  $-CH_2-CO-R^{C3}-R^{C4}$  (式中、 $R^{C3}$  は単結合、酸素原子または式  $-NR^{C5}-$  を意味し、 $R^{C4}$  および  $R^{C5}$  はそれぞれ独立して水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。

【0020】

〔15〕 前記  $R^1$  が、水素原子、下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール  $C_{1-6}$  アルキル基または下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール  $C_{1-6}$  アルキル基である、〔1〕～〔13〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤；

<置換基C群>

置換基C群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式  $-NR^{C1}-R^{C2}$  (式中、 $R^{C1}$  および  $R^{C2}$  はそれぞれ独立して水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表わされる基、式  $-CO-R^{C3}-R^{C4}$  および式  $-CH_2-CO-R^{C3}-R^{C4}$  (式中、 $R^{C3}$  は単結合、酸素原子または式  $-NR^{C5}-$  を意味し、 $R^{C4}$  および  $R^{C5}$  はそれぞれ独立して水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。

【0021】

〔16〕 前記置換基C群が、シアノ基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基およびハロゲン原子からなる群である〔14〕または〔15〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

【0022】

〔17〕 前記  $R^1$  が、メチル基、シアノベンジル基、フルオロシアノベンジル基、フェ

ネチル基、2-メトキシエチル基または4-メトキシカルボニルピリジン-2-イル基である、〔1〕～〔13〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

#### 【0023】

〔18〕  $R^1$  が、メチル基または2-シアノベンジル基である、〔1〕～〔13〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

#### 【0024】

〔19〕  $R^2$  が、水素原子、シアノ基、または式- $A^{21}-A^{22}$  (式中、 $A^{21}$  が、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式-O-CO-、式-CO-O-、式-NR $A^{21}$ -、式-CO-NR $A^{21}$ -または式-NR $A^{21}$ -CO-を意味する； $A^{22}$  および $R^{A^{21}}$  は、それぞれ独立して水素原子、シアノ基、 $C_1-6$  アルキル基、 $C_3-8$  シクロアルキル基、 $C_2-6$  アルケニル基、 $C_2-6$  アルキニル基、 $C_6-10$  アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール $C_1-6$  アルキル基または $C_6-10$  アリール $C_1-6$  アルキル基を意味する。ただし、 $A^{22}$  および $R^{A^{21}}$  はそれぞれ独立して下記置換基D群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい。) で表わされる基である〔1〕～〔18〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

#### <置換基D群>

置換基D群は、水酸基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、 $C_1-6$  アルキル基、 $C_1-6$  アルコキシ基、 $C_1-6$  アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式-NR $D^{11}$ - $R^{D^{12}}$  (式中、 $R^{D^{11}}$  および $R^{D^{12}}$  はそれぞれ独立して水素原子または $C_1-6$  アルキル基を意味する。) で表わされる基、式-CO- $R^{D^{13}}$  (式中、 $R^{D^{13}}$  は4～8員ヘテロ環式基を意味する。) で表わされる基および式-CO- $R^{D^{14}}-R^{D^{15}}$  (式中、 $R^{D^{14}}$  は単結合、酸素原子または式-NR $D^{16}$ -を意味し、 $R^{D^{15}}$  および $R^{D^{16}}$  はそれぞれ独立して水素原子、 $C_3-8$  シクロアルキル基または $C_1-6$  アルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。

#### 【0025】

〔20〕 前記 $R^2$  が、水素原子、シアノ基、カルボキシ基、 $C_2-7$  アルコキシカルボニル基、 $C_1-6$  アルキル基、式-CONR $D^{17}$ - $R^{D^{18}}$  (式中、 $R^{D^{17}}$  および $R^{D^{18}}$  はそれぞれ独立して、水素原子または $C_1-6$  アルキル基を意味する。) で表わされる基または式- $A^{23}-A^{24}$  (式中、 $A^{23}$  が、酸素原子、硫黄原子または式-NR $A^{23}$ -を意味する； $A^{24}$  および $R^{A^{23}}$  は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有していてもよい $C_1-6$  アルキル基、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有していてもよい $C_3-8$  シクロアルキル基、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有していてもよい $C_2-6$  アルケニル基、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有していてもよい $C_2-6$  アルキニル基、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有していてもよいフェニル基または下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基を意味する。) で表わされる基である〔1〕～〔18〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

#### <置換基D1群>

置換基D1群は、カルボキシ基、 $C_2-7$  アルコキシカルボニル基、 $C_1-6$  アルキル基、式-CONR $D^{17}$ - $R^{D^{18}}$  (式中、 $R^{D^{17}}$  および $R^{D^{18}}$  はそれぞれ独立して、水素原子または $C_1-6$  アルキル基を意味する。) で表わされる基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、 $C_1-6$  アルキル基および $C_1-6$  アルコキシ基からなる群を意味する。

#### 【0026】

〔21〕 前記 $R^2$  が、水素原子、メチル基、シアノ基、 $C_1-6$  アルコキシ基または式- $A^{25}-A^{26}$  (式中、 $A^{25}$  が、酸素原子、硫黄原子または式-NR $A^{25}$ -を意味す

る;  $A^{26}$  および  $R^{A4}$  は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基 D1 群から選ばれる 1 個の基を有している  $C_{1-6}$  アルキル基、下記置換基 D1 群から選ばれる 1 個の基を有している  $C_{3-8}$  シクロアルキル基または下記置換基 D1 群から選ばれる 1 個の基を有しているフェニル基) で表わされる基である [1] ~ [18] のいずれか 1 つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

#### <置換基 D1 群>

置換基 D1 群は、カルボキシ基、 $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルキル基、式  $-CONR^{D7}R^{D8}$  (式中、 $R^{D7}$  および  $R^{D8}$  はそれぞれ独立して、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表わされる基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルキル基および  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群を意味する。

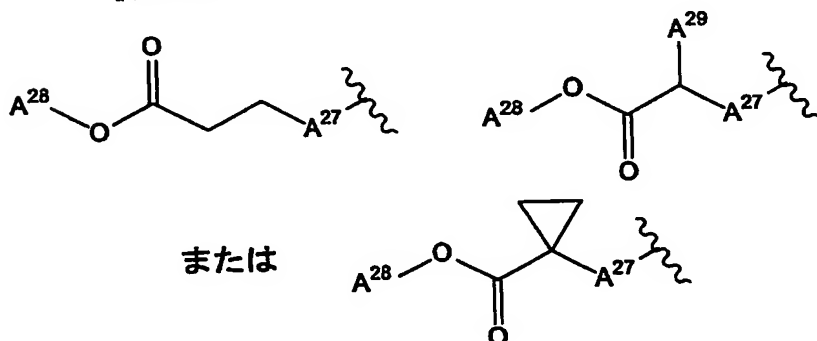
#### 【0027】

前記 [21] において化合物 (I) が化合物 (II) または化合物 (III) の場合、より好ましくは、前記  $R^2$  が、水素原子、シアノ基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基または式  $-A^{25}-A^{26}$  (式中、 $A^{25}$  が、酸素原子、硫黄原子または式  $-NR^{A4}-$  を意味する;  $A^{26}$  および  $R^{A4}$  は、それぞれ独立して水素原子、前記置換基 D1 群から選ばれる 1 個の基を有している  $C_{1-6}$  アルキル基、前記置換基 D1 群から選ばれる 1 個の基を有している  $C_{3-8}$  シクロアルキル基または前記置換基 D1 群から選ばれる 1 個の基を有しているフェニル基) で表わされる基である。

#### 【0028】

[22] 前記  $R^2$  が、水素原子、シアノ基、メトキシ基、カルバモイルフェニルオキシ基、式

#### 【化20】



(式中、 $A^{27}$  は酸素原子、硫黄原子または  $-NH-$  を意味する;  $A^{28}$  および  $A^{29}$  はそれぞれ独立して水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表わされる基である、[1] ~ [18] のいずれか 1 つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

#### 【0029】

[23] 前記  $R^2$  が水素原子、シアノ基または 2-カルバモイルフェニルオキシ基である [1] ~ [18] のいずれか 1 つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

#### 【0030】

[24] 前記一般式 (I) 記載の化合物が、

7-(2-プチニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、  
7-(2-プチニル)-2-シアノ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン、  
3-(2-プチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン、  
2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(2-プチニル)-5-メチル-3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン、

2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] ベンツアミド、  
7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル、および  
2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-5-イルメチル] ベンゾニトリルからなる群から選ばれるいずれか一つである、〔1〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

**【0031】**

〔25〕 前記一般式(I)に記載の化合物が、

7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン、  
3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン、  
2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチニル)-5-メチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン、  
2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] ベンツアミド、  
7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル、および  
2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-5-イルメチル] ベンゾニトリルからなる群から選ばれるいずれか一つである、〔1〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する多発性硬化症予防または治療剤。

**【0032】**

前記 $T^1$ に係る〔5〕～〔8〕、Xに係る〔9〕～〔13〕、 $R^1$ に係る〔14〕～〔18〕、 $R^2$ に係る〔19〕～〔23〕は、それぞれこの順番で好適な順位が上がる。

**【0033】**

前記〔2〕～〔4〕で示した式(II)～(IV)で表される化合物のうちでは、(II)または(III)で表される化合物が好ましい。また、前記〔5〕～〔23〕は、化合物(II)または化合物(III)の場合により好ましく適用できる。

前記一般式(I)、より好ましくは(II)または(III)を含有する多発性硬化症予防または治療剤としては、〔5〕～〔8〕、〔9〕～〔13〕、〔14〕～〔18〕および〔19〕～〔23〕からなる群から選択し、それらを任意に組み合わせたものを挙げることができる。

**【0034】**

以下に、本明細書において記載する用語、記号等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明の化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがありうるが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であっても結晶形混合物であってもよく、そして、本発明にかかる化合物には無水物と水和物とが包含される。さらに、本発明に係る化合物は他のある種の溶媒を吸収した溶媒和物を包含する。またさらに、本発明にかかる化合物が生体内で分解されて生じる、いわゆる代謝物も本発明の特許請求の範囲に包含される。

**【0035】**

本明細書における「C<sub>1</sub>-6 アルキル基」とは、炭素数1~6個の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基である、炭素数1~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体的には例えば、メチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、2-メチル-1-プロピル基、2-メチル-2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチル-1-ブチル基、3-メチル-1-ブチル基、2-メチル-2-ブチル基、3-メチル-2-ブチル基、2, 2-ジメチル-1-プロピル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチル-1-ペンチル基、3-メチル-1-ペンチル基、4-メチル-1-ペンチル基、2-メチル-2-ペンチル基、3-メチル-2-ペンチル基、4-メチル-2-ペンチル基、2-メチル-3-ペンチル基、3-メチル-3-ペンチル基、2, 3-ジメチル-1-ブチル基、3, 3-ジメチル-1-ブチル基、2, 2-ジメチル-1-ブチル基、2-エチル-1-ブチル基、3, 3-ジメチル-2-ブチル基、2, 3-ジメチル-2-ブチル基等があげられる。

#### 【0036】

本明細書における「C<sub>2</sub>-6 アルケニル基」とは、炭素数2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体的には例えば、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等があげられる。

#### 【0037】

本明細書における「C<sub>2</sub>-6 アルキニル基」とは、炭素数2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体的には例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基等があげられる。

#### 【0038】

本明細書における「C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル基」とは、炭素数3~8個の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基などがあげられる。

#### 【0039】

本明細書における「C<sub>3</sub>-7 シクロアルケニル基」とは、炭素数3~7個の環状の不飽和脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には例えば、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基が挙げられ、好ましくはシクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基である。

#### 【0040】

本明細書における「C<sub>1</sub>-6 アルキレン基」とは前記定義「C<sub>1</sub>-6 アルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、メチレン基、1, 2-エチレン基、1, 1-エチレン基、1, 3-プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などがあげられる。

#### 【0041】

本明細書における「C<sub>3</sub>-8 シクロアルキレン基」とは前記定義「C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味する。

#### 【0042】

本明細書における「C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基」とは前記定義の「C<sub>1</sub>-6 アルキル基」が結合したオキシ基であることを意味し、具体的には例えば、メトキシ基、エトキシ基、1-プロピルオキシ基、2-プロピルオキシ基、2-メチル-1-プロピルオキシ基、2-メチル-2-プロピルオキシ基、1-ブチルオキシ基、2-ブチルオキシ基、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチル-1-ブチルオキシ基、3-メチル-1-ブチルオキシ基、2-メチル-2-ブチルオキシ基、3-メチル-2-ブチルオキシ基、2, 2-ジメチル-1-プロピルオキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、3-メチル-1-ペンチルオキシ基、4-メチル-1-ペンチルオキシ基、2-メチ

ル-2-ペンチルオキシ基、3-メチル-2-ペンチルオキシ基、4-メチル-2-ペンチルオキシ基、2-メチル-3-ペンチルオキシ基、3-メチル-3-ペンチルオキシ基、2,3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、3,3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2,2-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2-エチル-1-ブチルオキシ基、3,3-ジメチル-2-ブチルオキシ基、2,3-ジメチル-2-ブチルオキシ基等があげられる。

#### 【0043】

本明細書における「C<sub>1</sub>-6アルキルチオ基」とは前記定義の「C<sub>1</sub>-6アルキル基」が結合したチオ基であることを意味し、具体的には例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基、2-プロピルチオ基、ブチルチオ基、ペンチルチオ基等があげられる。

#### 【0044】

本明細書における「C<sub>2</sub>-7アルコキシカルボニル基」とは前記定義の「C<sub>1</sub>-6アルコキシ基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体的には例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、1-プロピルオキシカルボニル基、2-プロピルオキシカルボニル基等があげられる。

#### 【0045】

本明細書における「C<sub>2</sub>-7アルキルカルボニル基」とは前記定義の「C<sub>1</sub>-6アルキル基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体的には例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、1-プロピルカルボニル基、2-プロピルカルボニル基等があげられる。

#### 【0046】

本明細書における「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

#### 【0047】

本明細書中における「C<sub>6</sub>-10アリール基」とは、炭素数6~10の芳香族性の炭化水素環式基をいい、具体的には例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基などが挙げられる。

#### 【0048】

本明細書における「アルキレンジオキシ基」とは、-O-R-O-（Rは炭素原子数が好ましくは1~6、より好ましくは1~4のアルキレン基）で表される2価の基である。アルキレンジオキシ基としては、たとえば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリメチレンジオキシ、テトラメチレンジオキシ、-O-CH(CH<sub>3</sub>)-O-、-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O-が挙げられる。

#### 【0049】

本明細書における「ヘテロ原子」とは、硫黄原子、酸素原子または窒素原子を意味する。

#### 【0050】

本明細書における「5~10員ヘテロアリール環」とは、環を構成する原子の数が5ないし10であり、環を構成する原子中に1または複数個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環を意味し、具体的には例えば、ピリジン環、チオフエン環、フラン環、ピロール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、チアジアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、ピラゾール環、フラザン環、チアジアゾール環、オキサジアゾール環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、トリアジン環、インドール環、イソインドール環、インダゾール環、クロメン環、キノリン環、イソキノリン環、シンノリン環、キナゾリン環、キノキサリン環、ナフチリジン環、フタラジン環、プリン環、プテリジン環、チエノフラン環、イミダゾチアゾール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフエン環、ベンズオキサゾール環、ベンズチアゾール環、ベンズチアジアゾール環、ベンズイミダゾール環、イミダゾピリジン環、ピロロピリジン環、ピロロピリミジン環、ピリドピリミジン環などがあげられる。当該「5~10員ヘテロアリール環」において好ましくは、ピリジン環、チオフエン環、フラン環、ピロール環、イミダゾール環、1,2



、4-トリアゾール環、チアゾール環、チアジアゾール環、ピラゾール環、フラザン環、チアジアゾール環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、イソキノリン環、ベンズオキサゾール環、ベンズチアゾール環、ベンズイミダゾール環をあげることができ、より好ましくはピリジン環をあげることができる。

#### 【0051】

本明細書における「5～10員ヘテロアリール基」とは、前記「5～10員ヘテロアリール環」から任意の位置の水素原子を1または2個除いて誘導される一価または二価の基を意味する。

#### 【0052】

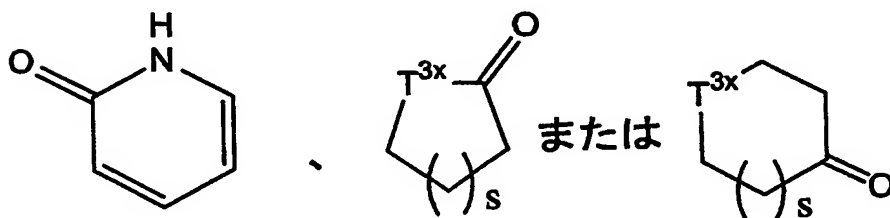
本明細書における「4～8員ヘテロ環」とは、

- 1) 環を構成する原子の数が4ないし8であり、
- 2) 環を構成する原子中に1～2個のヘテロ原子を含有し、
- 3) 環中に二重結合を1～2個含んでいてもよく、
- 4) 環中にカルボニル基を1～3個含んでいてもよい、
- 5) 単環式である非芳香族性の環を意味する。

#### 【0053】

4～8員ヘテロ環として具体的には例えば、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、アゼパン環、アゾカン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピペラジン環、チアゾリジン環、ジオキサン環、イミダゾリン環、チアゾリン環、

#### 【化21】



(式中、sは1～3の整数を意味し、 $T^{3x}$ はメチレン基、酸素原子または式 $-NT^{4x}$ （式中、 $T^{4x}$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。）で表わされる基を意味する。）で表わされる環などをあげることができる。当該「4～8員ヘテロ環」において好ましくは、ピロリジン環、ピペリジン環、アゼパン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピペラジン環、ジヒドロフラン-2-オン環、チアゾリジン環を意味する。

#### 【0054】

本明細書における「4～8員ヘテロ環式基」とは、前記「4～8員ヘテロ環」から任意の位置の水素原子を1または2個除いて誘導される一価または二価の基を意味する。当該「4～8員ヘテロ環式基」において好ましくは、ピペリジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基またはモルフォリン-4-イル基を意味する。

#### 【0055】

本発明において前記シクロアルキル基または前記4～8員ヘテロ環はアリール基と縮合しているものを含み、アリール基と縮合したシクロアルキル基またはアリール基と縮合した4～8員ヘテロ環とは、そのシクロアルキル基または4～8員ヘテロ環が、ベンゼン環等のアリール環とオルソ縮合した構造を意味する。具体的には、テトラヒドロナフタレン、インダン、オキシインダン等が挙げられ、好ましくはテトラヒドロナフタレン、オキシインダンが挙げられる。

#### 【0056】

本明細書中において表わされる「 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基」とは前記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「 $C_{6-10}$ アリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニル-1-プロピル基などがあげられる。



## 【0057】

本明細書における「5～10員ヘテロアリールC<sub>1</sub>～6アルキル基」とは前記定義「C<sub>1</sub>～6アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「5～10員ヘテロアリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、2-ピリジルメチル基、2-チエニルメチル基などがあげられる。

## 【0058】

本明細書における「4～8員ヘテロ環C<sub>1</sub>～6アルキル基」とは前記定義「C<sub>1</sub>～6アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「4～8員ヘテロ環式基」で置換した基を意味する。

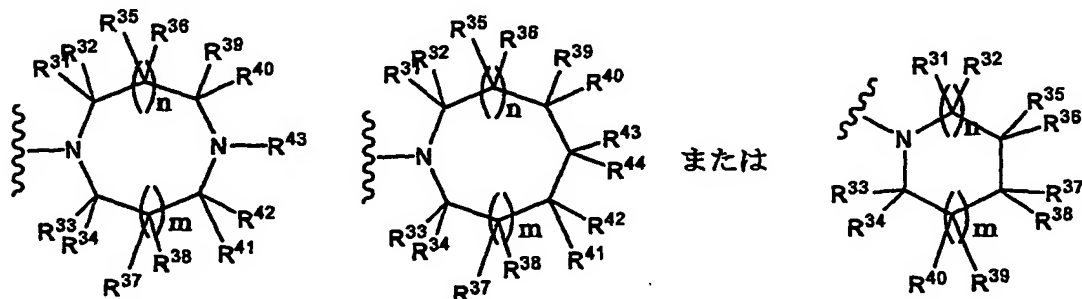
## 【0059】

本明細書における「環中1または2個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である4～12員ヘテロ環式基」とは、置換基を有していてもよい、

- 1) 環式基の環を構成する原子の数が4ないし12であり、
- 2) 環式基の環を構成する原子中に1または2個の窒素原子を含有し、
- 3) 単環式または二環式である非芳香族性の環式基を意味する。

具体的には、式

## 【化22】



(式中、nおよびmはそれぞれ独立して0または1を意味する。R<sup>31</sup>～R<sup>44</sup>は、それぞれ独立して「置換基を有していてもよい」で表わされる基(下記置換基S群)から選ばれる基または水素原子を意味する。R<sup>31</sup>～R<sup>44</sup>におけるいずれか2つは一緒になってC<sub>1</sub>～6アルキレン基を形成してもよい。)で表わされる基を意味する。

## 【0060】

また、本明細書において、前記XはR<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>、R<sup>33</sup>、R<sup>34</sup>のいずれか1つと結合を形成してもよく、この場合、XはR<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>、R<sup>33</sup>、R<sup>34</sup>のいずれか1つと一緒になって環構造を形成することができる。

## 【0061】

本明細書における「置換基を有していてもよい」とは、置換可能な部位に、任意に組み合わせる1または複数個の置換基を有していてもよいことを意味する。当該置換基とは具体的には例えば、以下の置換基S群から選ばれる基をあげることができる。

## 【0062】

## &lt;置換基S群&gt;

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、
- (3) メルカプト基、
- (4) ニトロ基、
- (5) シアノ基、
- (6) ホルミル基、
- (7) カルボキシ基、
- (8) トリフルオロメチル基、
- (9) トリフルオロメトキシ基、
- (10) アミノ基

- (11) オキシ基  
 (12) イミノ基および  
 (13) 式- $T^1 \times - T^2 \times - T^3 \times$  (式中、 $T^1 \times$  は単結合または  $C_1 - 6$  アルキレン基を意味する；

## 【0063】

$T^2 \times$  は単結合、 $C_1 - 6$  アルキレン基、酸素原子、式- $CO-$ 、式- $S-$ 、式- $S(O)-$ 、式- $S(O)_2-$ 、式- $O-CO-$ 、式- $CO-O-$ 、式- $NR^T-$ 、式- $CO-NR^T-$ 、式- $NR^T-CO-$ 、式- $SO_2-NR^T-$ 、式- $NR^T-SO_2-$ 、式- $NH-CO-NR^T-$ または式- $NH-CS-NR^T-$ で表わされる基を意味する；

## 【0064】

$T^3 \times$  は水素原子、 $C_1 - 6$  アルキル基、 $C_3 - 8$  シクロアルキル基、 $C_2 - 6$  アルケニル基、 $C_2 - 6$  アルキニル基、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、5~10員ヘテロアリール基または4~8員ヘテロ環式基を意味する；  
 $R^T$  は水素原子、 $C_1 - 6$  アルキル基、 $C_3 - 8$  シクロアルキル基、 $C_2 - 6$  アルケニル基または $C_2 - 6$  アルキニル基を意味する。

## 【0065】

ただし、 $T^3 \times$  および  $R^T$  はそれぞれ独立して下記置換基T群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい。) で表わされる基からなる群。

## 【0066】

<置換基T群>

水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、 $C_1 - 6$  アルキル基、 $C_3 - 8$  シクロアルキル基、 $C_2 - 6$  アルケニル基、 $C_2 - 6$  アルキニル基、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、5~10員ヘテロアリール基、4~8員ヘテロ環式基、 $C_1 - 6$  アルコキシ基、 $C_1 - 6$  アルキルチオ基および $C_2 - 7$  アルコキシカルボニル基で表わされる基などからなる群。

## 【0067】

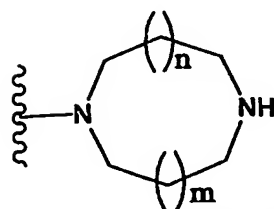
当該<置換基S群>として好ましくは、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、
- (3) シアノ基、
- (4) カルボキシ基、
- (5) トリフルオロメチル基、
- (6) トリフルオロメトキシ基、
- (7) アミノ基、
- (8)  $C_1 - 6$  アルキル基、
- (9)  $C_3 - 8$  シクロアルキル基、
- (10)  $C_2 - 6$  アルケニル基、
- (11)  $C_2 - 6$  アルキニル基、
- (12) フェニル基および
- (13)  $C_1 - 6$  アルコキシ基からなる群をあげることができる。

## 【0068】

本明細書における「置換基を有していてもよい式

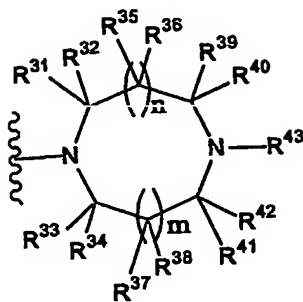
## 【化23】



(式中、 $n$  および  $m$  はそれぞれ独立して 0 または 1 を意味する。) で表わされる基」とは

、式

【化24】

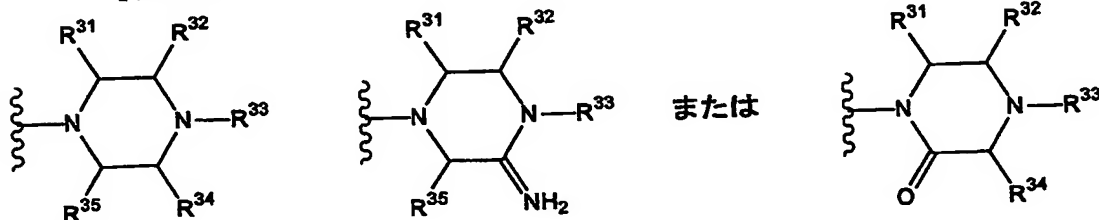


(式中、R<sup>31</sup> ~ R<sup>44</sup> は、それぞれ独立して上記「置換基を有していてもよい」で表わされる基(上記置換基S群)から選ばれる基または水素原子を意味し、nおよびmはそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表わされる基を意味する。このうちm=n=0である基が好ましい。

【0069】

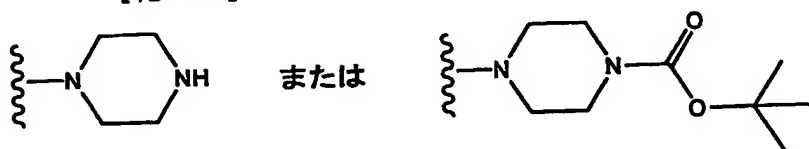
より好ましくは、式

【化25】



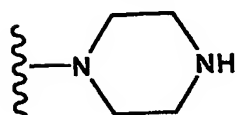
(式中、R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>、R<sup>33</sup>、R<sup>34</sup> および R<sup>35</sup> は、それぞれ独立して「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基(上記置換基S群)または水素原子を意味する。)で表わされる基を意味し(ただしR<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>、R<sup>33</sup>、R<sup>34</sup> および R<sup>35</sup> のうち少なくとも3個は水素原子である。)、さらに好ましくは、式

【化26】



で表わされる基を意味し、特に好ましくは式

【化27】

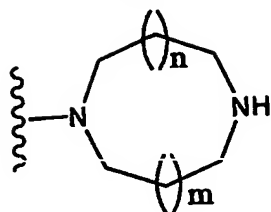


で表される基を意味する。

【0070】

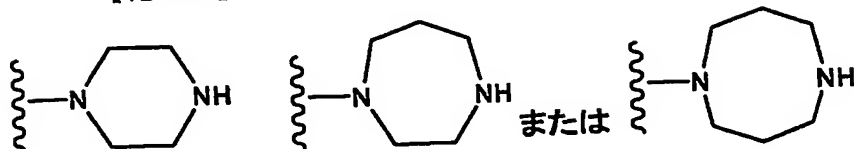
本明細書における「式

【化 28】



(式中、 $n$ および $m$ はそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表わされる基」とは、下記式

【化 29】



を意味する。

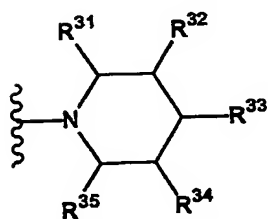
【0071】

本明細書における「置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基(上記置換基S群)を1または複数個有していてもよい「ピペリジン-1-イル基」を意味する。

【0072】

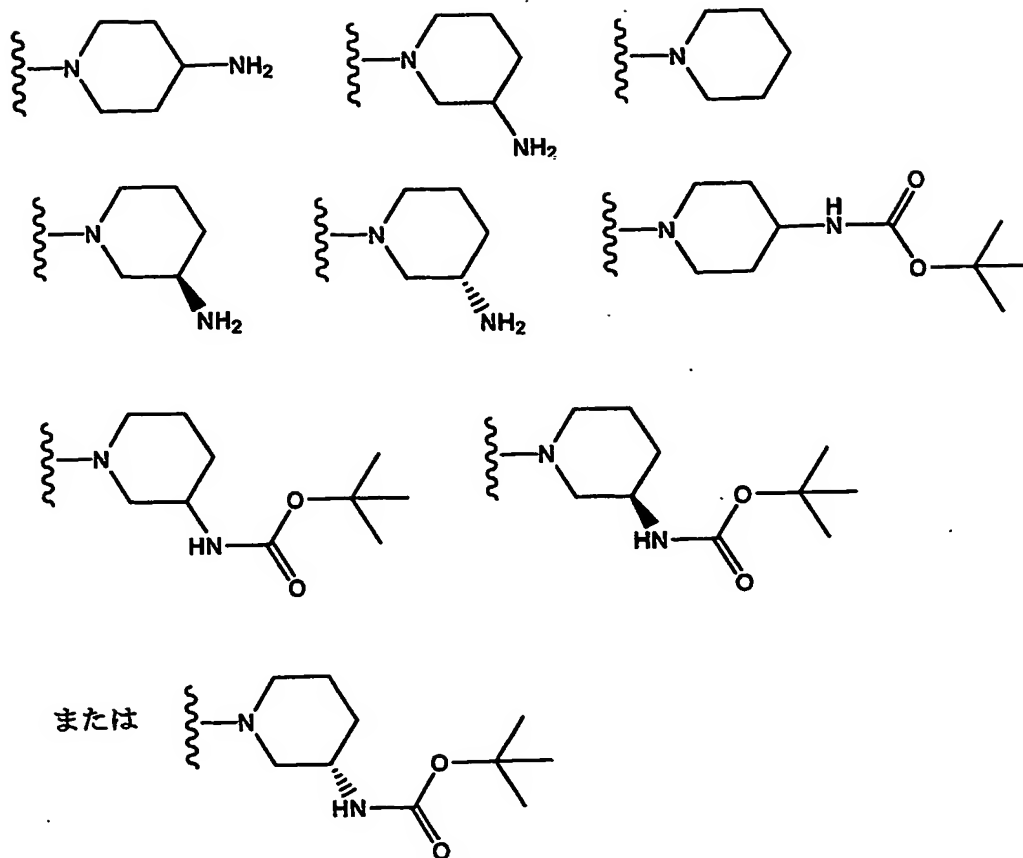
当該「置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基」において好ましくは、式

【化 30】



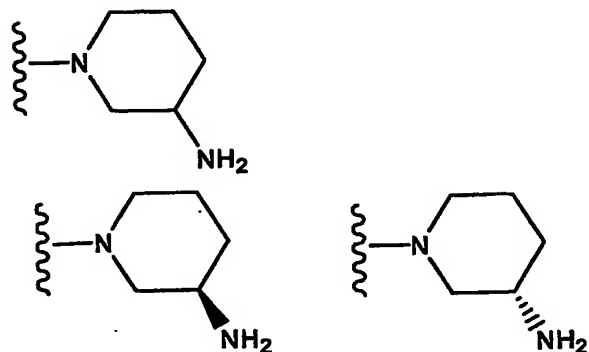
(式中、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{34}$  および  $R^{35}$  は、それぞれ独立して「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基(上記置換基S群)または水素原子を意味する。)で表わされる基を意味し(ただし $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{34}$  および  $R^{35}$  のうち少なくとも3個は水素原子である。)、好ましくは、式

## 【化 3 1】



で表わされる基を意味し、さらに好ましくは、式

## 【化 3 2】



で表される基を意味する。

## 【0073】

本明細書における「置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基を1または複数個有していてもよい「アゼチジン-1-イル基」を意味する。

本明細書における「置換基を有していてもよいピロリジン-1-イル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基を1または複数個有していてもよい「ピロリジン-1-イル基」を意味する。

本明細書における「置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基を1または複数個有していてもよい「ピペリジン-1-イル基」を意味する。

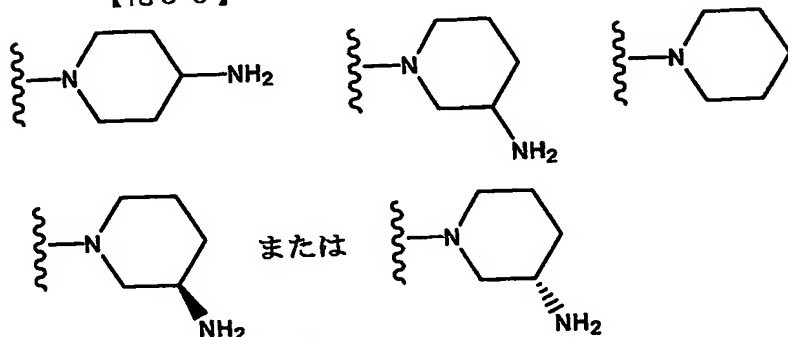
本明細書における「置換基を有していてもよいアゼパン-1-イル基」とは、置換可能

な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基を1または複数個有していてもよい「アゼパン-1-イル基」を意味する。

## 【0074】

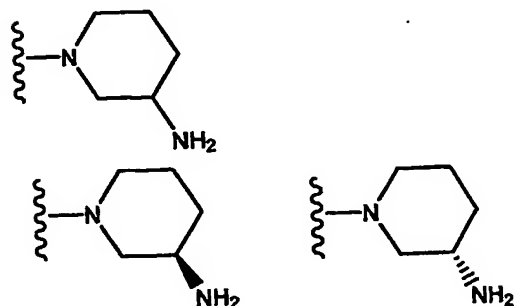
本明細書における「アミノ基を有していてもよいピペリジン-1-イル基」とは、置換可能な部位にアミノ基を1個有していてもよい「ピペリジン-1-イル基」を意味する。当該「アミノ基を有していてもよいピペリジン-1-イル基」とは、具体的には例えば、

## 【化33】



で表わされる基を意味し、好ましくは、

## 【化34】



で表される基を意味する。

## 【0075】

本明細書における「アミノ基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基」とは、置換可能な部位にアミノ基を1個有していてもよい「アゼチジン-1-イル基」を意味する。

本明細書における「アミノ基を有していてもよいピロリジン-1-イル基」とは、置換可能な部位にアミノ基を1個有していてもよい「ピロリジン-1-イル基」を意味する。

本明細書における「アミノ基を有していてもよいピペリジン-1-イル基」とは、置換可能な部位にアミノ基を1個有していてもよい「ピペリジン-1-イル基」を意味する。

本明細書における「アミノ基を有していてもよいアゼパン-1-イル基」とは、置換可能な部位にアミノ基を1個有していてもよい「アゼパン-1-イル基」を意味する。

## 【0076】

本明細書中、上記置換基B群における「置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基を1または複数個有していてもよい「C<sub>1</sub>-6アルキル基」を意味する。当該「置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル基」として好ましくは、シアノ基、カルボキシル基、C<sub>2</sub>-7アルコキシカルボニル基、式-NR<sup>3T</sup>COR<sup>4T</sup>、式-CONR<sup>3T</sup>R<sup>4T</sup>（式中、R<sup>3T</sup>およびR<sup>4T</sup>は、それぞれ独立して水素原子またはC<sub>1</sub>-6アルキル基を意味する。）およびC<sub>1</sub>-6アルコキシ基からなる群から選ばれる1から2個の置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル基を意味する。

## 【0077】

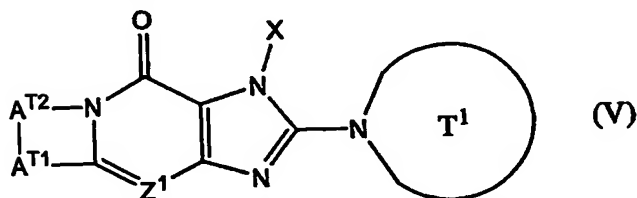
前記一般式(I)で表される化合物において、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、式-A<sup>0</sup>-A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>（式中、A<sup>0</sup>、A<sup>1</sup>およびA<sup>2</sup>は、それぞれ前記定義と同意義である。）で表わされる基を意味するが、A<sup>0</sup>およびA<sup>1</sup>がともに単結合である場合は「-A

<sup>0</sup> - A<sup>1</sup> -」で1つの結合を意味する。

【0078】

前記式 (I) において、「Z<sup>2</sup> が式 -CR<sup>2</sup>= である場合、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が一緒になって 5~7 員環を形成しても良い」とは、前記一般式 (I) で表わされる化合物において、式

【化35】



(式中、Z<sup>1</sup>、X および T<sup>1</sup> は前記定義と同意義である；A<sup>T1</sup> は、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、置換基を有していてもよいメチレン基、または置換基を有していてもよい窒素原子を意味する；A<sup>T2</sup> は、置換基を有していてもよい C<sub>2</sub>-6 アルキレン基を意味する。) で表わされる化合物 (V) を含むことを意味する。該式 (V) において、A<sup>T1</sup> は、酸素原子が好ましい。また、A<sup>T2</sup> は、好ましくは C<sub>2</sub>-4 アルキレン基を意味する。

【0079】

本明細書中における「シアノベンジル基」とは、シアノ基を1個有するベンジル基を意味し、具体的には例えば、2-シアノベンジル基、3-シアノベンジル基、または4-シアノベンジル基を意味する。

【0080】

本明細書中における「フルオロシアノベンジル基」とは、フッ素原子を1個およびシアノ基を1個有するベンジル基を意味し、具体的には例えば、2-シアノ-4-フルオロベンジル基、2-シアノ-6-フルオロベンジル基を意味する。

【0081】

本明細書中における「カルバモイルフェノキシ基」とは、式 -CONH<sub>2</sub> を1個有するフェノキシ基を意味し、具体的には例えば、2-カルバモイルフェノキシ基、3-カルバモイルフェノキシ基または4-カルバモイルフェノキシ基を意味する。

【0082】

本明細書中における「塩」とは、本発明に係る化合物と塩を形成し、かつ薬理学的に許容されるものであれば特に限定されず、例えば、無機酸塩、有機酸塩、無機塩基塩、有機塩基塩、酸性または塩基性アミノ酸塩などがあげられる。

【0083】

無機酸塩の好ましい例としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などがあげられ、有機酸塩の好ましい例としては、例えば酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、ステアリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などがあげられる。

【0084】

無機塩基塩の好ましい例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などがあげられ、有機塩基塩の好ましい例としては、例えばジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、メグルミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩などがあげられる。

【0085】

酸性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などが挙げられ、塩基性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアルギニン塩、リジン塩、オルニチン塩などがあげられる。

【0086】

## [一般合成方法]

本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物の代表的な製造法について以下に示す。

- 以下、製造方法における各記号の意味について説明する。 $R^{31} \sim R^{42}$ 、 $n$ 、 $m$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X$ 、 $A^0$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $R^A$  および  $T^1$  は、前記定義と同意義を意味する。

## 【0087】

$U^1$  および  $U^3$  はそれぞれ独立して塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルフォニルオキシ基、 $p$ -トルエンスルフォニルオキシ基等の脱離基を意味する。

$R^{p1}$ 、 $R^{p2}$  および  $R^{p3}$  は、それぞれ独立してピバリルオキシメチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基などの-NH-の保護基を示す。

$R^{p4}$  は $t$ -ブチルジメチルシリル基、 $t$ -ブチルジフェニルシリル基等の水酸基の保護基を示す。

$R^{p5}$  は $N$ 、 $N$ -ジメチルスルファモイル、トリチル、ベンジル、 $t$ -ブトキシカルボニル等のNH保護基を示す。

## 【0088】

$U^2$  および  $U^4$  は、それぞれ独立して塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルフォニルオキシ基、 $p$ -トルエンスルフォニルオキシ基、式-B(OH)<sub>2</sub>、4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボラン-2-イル基、式-Sn(R<sup>2</sup>)<sub>3</sub> (式中、 $R^2$  は $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表わされる基を意味する。

## 【0089】

$R^{x2}$  は、式-O-A<sup>2</sup>で表わされる基、式-S-A<sup>2</sup>で表わされる基、式-N(R<sup>A</sup>)A<sup>2</sup>で表わされる基、置換基を有していても良い4~8ヘテロ環式基(例えば1-ピロリジニル基、1-モルフォリニル基、1-ピペラジニル基または1-ピペリジル基など)などを意味する。

$R^{x3}$  は、シアノ基、置換基を有していても良い $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していても良い $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していても良い $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していても良い $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していても良い $C_{6-10}$ アリール基などの式-A<sup>0</sup>-A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>で表わされる基を意味する。

## 【0090】

$A^{2COOR}$  はエステル基を含有する、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5~10員ヘテロアリール基、4~8員ヘテロ環式基、5~10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。

$A^{2COOH}$  はカルボン酸を含有する、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5~10員ヘテロアリール基、4~8員ヘテロ環式基、5~10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。

## 【0091】

$A^{2NO2}$  はニトロ基を含有する、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5~10員ヘテロアリール基、4~8員ヘテロ環式基、5~10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。

$A^{2NH2}$  はアミノ基を含有する、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5~10員ヘテロアリール基、4~8員ヘテロ環式基、5~10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。

## 【0092】

$A^{2CN}$  はニトリル基を含有する、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5~10員ヘテロアリール基、4~8員ヘテロ環式基、5~10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。



たは  $C_6-10$  アリール  $C_1-6$  アルキル基を意味する。

$ACONH_2$  はカルボン酸アミド基を含有する、 $C_1-6$  アルキル基、 $C_3-8$  シクロアルキル基、 $C_2-6$  アルケニル基、 $C_2-6$  アルキニル基、 $C_6-10$  アリール基、 $5-10$  員ヘテロアリール基、 $4-8$  員ヘテロ環式基、 $5-10$  員ヘテロアリール  $C_1-6$  アルキル基または  $C_6-10$  アリール  $C_1-6$  アルキル基を意味する。

【0093】

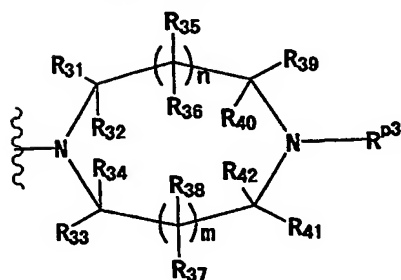
Mは、 $-MgCl$ 、 $-MgBr$ 、 $-Sn(R^2)_3$  (式中、 $R^2$  は前記定義と同意義を意味する。) などを意味する。

「室温」とは、 $20-30^\circ C$  程度の温度を意味する。

【0094】

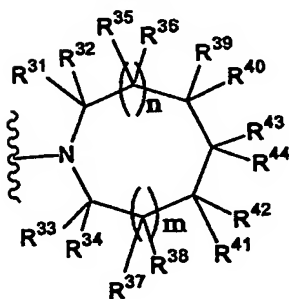
$T^{1a}$  は  $T^1$  で表わされる基と同意義、または式

【化36】



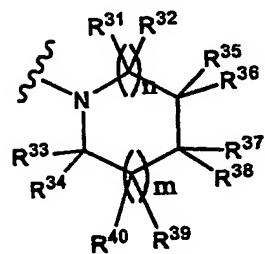
で表わされる基、式

【化37】



(式中  $R^{31} \sim R^{44}$  は前記定義と同意義を意味するが、 $R^{31} \sim R^{44}$  のうちいずれか1つは式  $-NH-R^{p3}$  を意味する。) で表わされる基または式

【化38】



(式中  $R^{31} \sim R^{40}$  は前記定義と同意義を意味するが、 $R^{31} \sim R^{40}$  のうちいずれか1つは式  $-NH-R^{p3}$  を意味する。) で表わされる基を意味する。

【0095】

下記の反応工程式で示す反応例においては、特に記載がない限り、用いる試薬、触媒等の使用量(当量、質量%、重量比)は、反応工程式中の主化合物に対する割合を示す。主化合物とは、反応工程式中の化学構造式において、本発明の化合物の基本骨格を有する化合物である。

【0096】

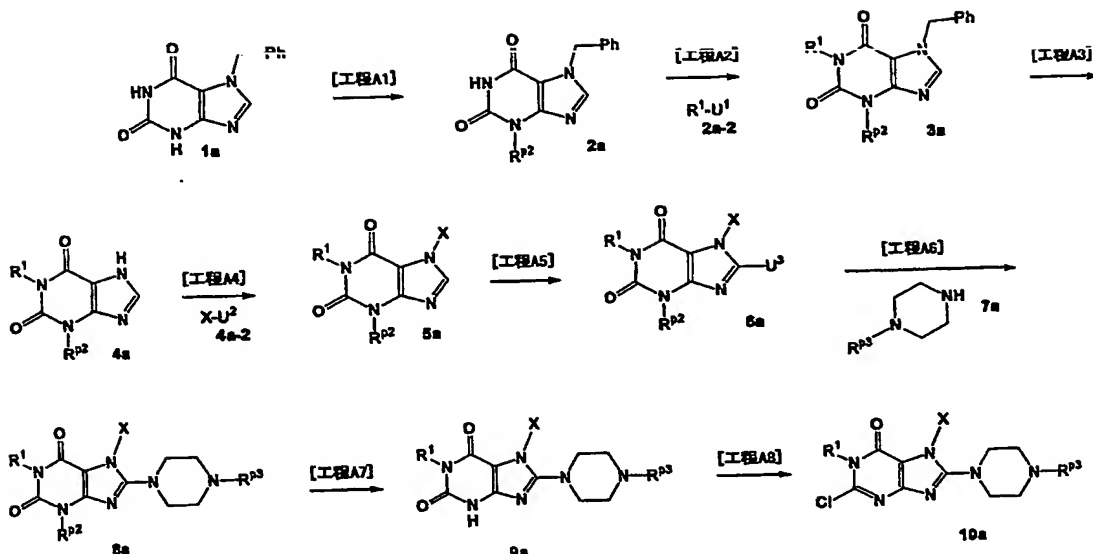
以下に前記式(I)において  $Z^1$  と  $Z^2$  とが二重結合で結合した化合物の製造方法A~Q

を示す。

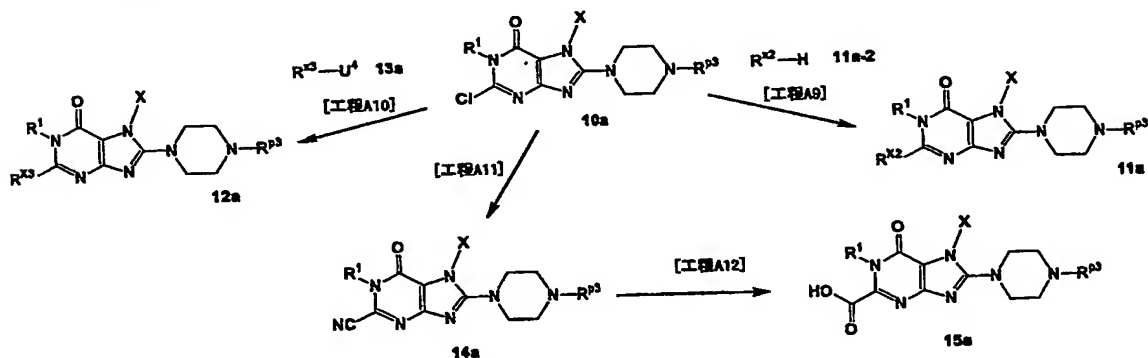
【0097】

製造方法A

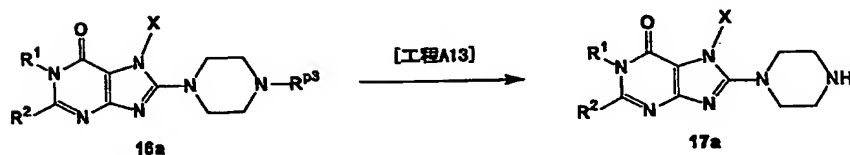
【化39】



【化40】



【化41】



【0098】

【工程A1】

化合物(1a) [CAS No. 56160-64-6]に、 $-NH-$ の保護試薬を反応させ、化合物(2a)を得る工程である。反応条件は、用いる $-NH-$ の保護試薬に合わせて、その試薬で一般的に用いられている保護基導入の反応条件下で行うことができる。

【0099】

$-NH-$ の保護試薬としては、一般的に $-NH-$ の保護基の導入に用いられる試薬を用いることができるが、具体的には例えば、クロロメチルピパレート等を用いることができる。保護試薬は1~2当量の量を用いることが好ましい。反応溶媒としては、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどを用いて反応を行うことができ、好ましくはN、N-ジメチルホルムアミドを用いることができる。

【0100】

反応は、塩基存在下で行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等を用いることができ、好ましくは、水素化ナトリウムを用いることができる。この場合、塩基は1~5当量用いることが好ましい。反応温度は、0℃から150℃で反応を行うことができるが、好ましくは室温で行うことができる。

#### 【0101】

##### [工程A2]

化合物(2a)と化合物(2a-2)を反応させ、化合物(3a)を得る工程である。

化合物(2a-2)としては、アルキルハライド等の求電子試薬であればかまわないが、好適例としては具体的には、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルプロミド等のアルキルハライド、アリルプロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルプロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドなどをあげることができる。求電子試薬は、1~2当量用いることが好ましい。

#### 【0102】

反応溶媒としては、例えばジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等をあげることができる。

#### 【0103】

反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等を用いることができる。この場合、塩基は1~2当量用いることが好ましい。反応温度は、0℃から150℃で反応を行うことができる。

#### 【0104】

##### [工程A3]

化合物(3a)の7位のベンジル基を脱離して化合物(4a)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、具体的には例えば、水素雰囲気下、金属触媒存在下、接触還元反応にて、化合物(3a)から化合物(4a)を得ることができる。

#### 【0105】

反応溶媒としては、具体的には例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、酢酸、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等をあげることができる。金属触媒としては、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等をあげることができる。金属触媒は0.5~50質量%用いることが好ましい。水素気圧は1~5気圧であることが好ましく、反応温度は、0℃から150℃で反応を行うことができる。

#### 【0106】

##### [工程A4]

化合物(4a)と化合物(4a-2)を反応させ、化合物(5a)を得る工程である。

化合物(4a-2)としては、具体的に例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルプロミド等のアルキルハライド、アリルプロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルプロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドを用いることができる。このようなハロゲン化物は、1~2当量用いることが好ましい。

#### 【0107】

反応溶媒としては、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエンなどを用いることができる。

## 【0108】

反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等を用いることができる。この場合、塩基を1～4当量用いることが好ましい。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

## 【0109】

銅触媒および塩基存在下、化合物(4a)と化合物(4a-2)を反応させ、化合物(5a)を得ることもできる。この場合、銅触媒を0.1～2当量、塩基を1～10当量用いることが好ましい。

## 【0110】

化合物(4a-2)としては、Xが置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基または置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基であり、U<sup>2</sup>が、-B(OH)<sub>2</sub>などある、アリールボロン酸または、ヘテロアリールボロン酸など用いて反応を行うことができる。この場合、化合物(4a-2)を1～3当量用いることが好ましい。

## 【0111】

この場合、反応溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどを用いることができる。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン等を用いることができる。銅触媒としては、酢酸銅(II)、トリフルオロ酢酸銅(II)、塩化銅(II)、よう化銅(II)等を用いることができる。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

## 【0112】

## [工程A5]

化合物(5a)にハロゲン化剤を反応させ、化合物(6a)を得る工程である。

ハロゲン化剤としては、具体的には例えば、N-クロロこはく酸イミド、N-ブromoこはく酸イミド、N-ヨードこはく酸イミド等をあげることができる。このようなハロゲン化剤は1～4当量用いることが好ましい。

## 【0113】

反応溶媒としては、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができる。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

## 【0114】

## [工程A6]

化合物(6a)に化合物(7a)を反応させて、化合物(8a)を得る工程である。この場合、化合物(7a)は1～4当量用いることが好ましい。

## 【0115】

反応は、例えばテトラヒドロフラン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、メタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、トルエン、キシレン等の溶媒中かまたは、無溶媒で行うことができる。塩基存在下あるいは非存在下、反応温度は0℃から200℃の温度で反応を行うことができる。塩基は、トリエチルアミン、炭酸カリウム、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデセンなどを用いることができる。この場合、塩基は1～4当量用いることが好ましい。

## 【0116】

## [工程A7]

化合物(8a)の3位の-NH-の保護基を脱保護により、化合物(9a)を得る工程である。反応条件は、脱離させる-NH-の保護基に合わせて、その保護基で一般的に用

いられている脱保護の条件下で反応を行うことができる。

【0117】

例えば  $R^{p2}$  がピバリルオキシメチル基の場合は、メタノール、またはメタノールとテトラヒドロフランの混合溶液中、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、1, 8-ジオキサシクロ[5, 4, 0]-7-ウンデセン等の塩基を 0℃から 150℃の温度で作用させて、反応を行うことができる。この場合、塩基は 0.1~2 当量用いることが好ましい。

【0118】

また、 $R^{p2}$  がトリメチルシリルエトキシメチル基の場合は、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、テトラブチルアンモニウムフルオリド、セシウムフルオリド等のフルオリド試薬を 0℃から 150℃の温度で作用させて、反応を行うことができる。この場合、フルオリド試薬は 1~5 当量用いることが好ましい。

【0119】

[工程 A8]

化合物 (9a) をクロル化して、化合物 (10a) を得る工程である。

反応条件としては特に制限されるものではないが、クロル化に一般的に用いられている反応条件下で行うことができるが、例えばオキシ塩化リン等の溶媒中、0℃から 150℃の温度で反応を行うことができる。この場合、ハロゲン化剤は重量比で 10~200 倍の量を用いることが好ましい。

【0120】

なお、 $R^{p3}$  が  $t$ -ブトキシカルボニル基など、オキシ塩化リンなどを用いる上記反応条件下で脱保護されてしまう場合、再び、保護基導入を行う。

保護の条件としては特に制限されるものではないが、 $t$ -ブトキシカルボニル基の場合は、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下、二炭酸ジ- $t$ -ブチル等の -NH- の保護試薬を 0℃から 150℃の温度で作用させて得られる。

【0121】

[工程 A9]

化合物 (10a) に化合物 (11a-2) を反応させ、化合物 (11a) を得る工程である。

化合物 (11a-2) としては、 $A^2-OH$  で表わされるアルコール化合物またはフェノール化合物、 $A^2(R^A)NH$  で表わされるアミン化合物、 $A^2-SH$  で表わされるチオール化合物をあげることができる。この場合、化合物 (11a-2) は 1~10 倍当量または重量比で 5~100 倍用いることが好ましい。

【0122】

反応溶媒としては、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等を用いることができる。

反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、トリエチルアミン等を用いることができる。この場合、塩基は 1~10 当量用いることが好ましい。反応温度は 0℃から 150℃の温度で反応を行うことができる。

【0123】

## [工程A10]

化合物(10a)と化合物(13a)を、金属触媒存在下反応させ、化合物(12a)を得る工程である。この場合、化合物(13a)は1~50当量用いることが好ましい。

反応溶媒としては、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等を用いることができる。

## 【0124】

金属触媒としては、パラジウム触媒または銅触媒をあげることができる。パラジウム触媒としては、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、酢酸パラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム等を用いることができ、銅触媒としては、ヨウ化銅等を用いることができる。金属触媒は0.01~2当量用いることが好ましい。

## 【0125】

反応は、有機リン系リガンド存在下で行うこともできるが、有機リン系リガンド存在下で反応を行う場合、有機リン系リガンドとしては、オルトトリルホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン等を用いることができる。この場合、有機系リガンドは金属触媒に対して1~5当量用いることが好ましい。

## 【0126】

反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リン酸カリウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、トリエチルアミン等を用いることができる。反応温度は0℃から150℃で、反応を行うことができる。

## 【0127】

## [工程A11]

化合物(10a)をシアノ化試薬と反応させ、化合物(14a)を得る工程である。

シアノ化試薬としては、具体的には例えばシアン化ナトリウム、シアン化カリウム等を用いることができる。シアノ化試薬化合物は1~20当量用いることが好ましい。

## 【0128】

反応溶媒としては、例えばアセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等を用いることができる。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

## 【0129】

## [工程A12]

化合物(14a)のシアノ基を加水分解して、化合物(15a)を得る工程である。反応条件としては、特に制限されるものではないが、シアノ基を加水分解してカルバモイル基に変換する反応に一般的に用いられている条件下で行うことができる。

## 【0130】

反応溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランとメタノールの混合溶媒等を用いることができる。

反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、アンモニア水等の塩基の水溶液を用いることができる。反応において過酸化水素水(好ましくは30%過酸化水素水)を加えて行うことができる。

反応温度は、0℃から150℃の温度で作用させて反応を行うことができる。

## 【0131】

## [工程A13]

化合物(16a)のR<sup>3</sup>を脱保護して、化合物(17a)を得る工程である。化合物

(16a)として、化合物(11a)、(12a)、(14a)、(15a)などを用いることができる。

### 【0132】

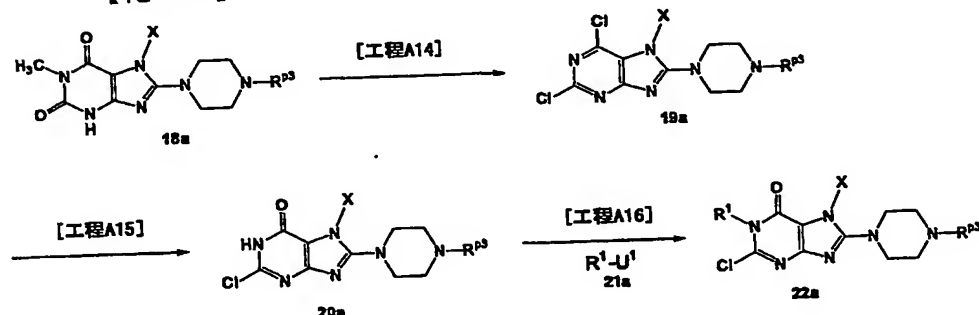
$R^{p3}$ の脱保護反応の条件については、 $-NH-$ の保護基の脱離反応として、一般的に用いられている保護基を脱離させる反応条件下で行うことができる。

例えば $R^{p3}$ が $t$ -ブトキシカルボニル基の場合は、無水塩化水素メタノール溶液、無水塩化水素エタノール溶液、無水塩化水素ジオキサン溶液、トリフルオロ酢酸、ギ酸等の酸存在下で反応を行うことができる。

化合物(10a)製造の別法である。

### 【0133】

#### 【化42】



### 【0134】

#### 【工程A14】

化合物(18a)をクロル化して、化合物(19a)を得る工程である。反応条件としては特に制限されるものではないが、クロル化に一般的に用いられている反応条件下で行うことができるが、例えばオキシ塩化リン等の溶媒中、0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。クロル化剤は重量比で10~200倍用いることが好ましい。

### 【0135】

なお、 $R^{p3}$ が $t$ -ブトキシカルボニル基など、オキシ塩化リンなどを用いる上記反応条件下で脱保護されてしまう場合、再び、保護基導入を行う。

保護の条件としては特に制限されるものではないが、 $t$ -ブトキシカルボニル基の場合は、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下、二炭酸ジ- $t$ -ブチル等の $-NH-$ の保護試薬を0℃から150℃の温度で作用させて得られる。

### 【0136】

#### 【工程A15】

化合物(19a)を部分加水分解して化合物(20a)を得る工程である。反応は、酢酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどの塩基存在下で行う。塩基は1~10当量用いることが好ましい。反応溶媒としては、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフランまたは水などの溶媒あるいはこれらの混合溶媒を用いることができる。反応温度は0℃から100℃で反応を行うことができる。

### 【0137】

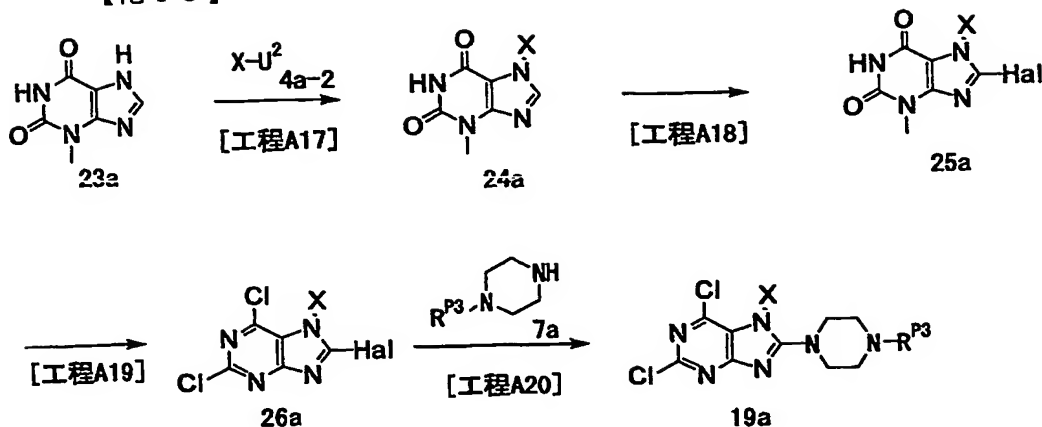
#### 【工程A16】

化合物(20a)と化合物(21a)を反応させ、化合物(22a)を得る工程である。製造方法Aの【工程A2】と同様の条件で反応を行うことができる。

化合物(19a)製造の別法である。

### 【0138】

## 【化 4 3】



## 【0139】

## [工程A17]

化合物(23a) [CAS No. 1076-22-8]と化合物(4a-2)を置換反応させることにより、化合物(24a)を得る工程である。

製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

## [工程A18]

化合物(24a)にハロゲン化剤を反応させ、化合物(25a)を得る工程である。

製造方法Aの[工程A5]と同様の条件で反応を行うことができる。

## 【0140】

## [工程A19]

化合物(25a)をクロル化して、化合物(26a)を得る工程である。

反応条件としては特に制限されるものではないが、化合物(25a)およびオキシ塩化リン、五塩化リンまたはその混合物を溶媒中、もしくは無溶媒で0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。溶媒としては、例えばトルエン、アセトニトリル、ジクロロエタン等を用いることができる。

## 【0141】

## [工程A20]

化合物(26a)と化合物(7a)を反応させて化合物(19a)を得る工程である。

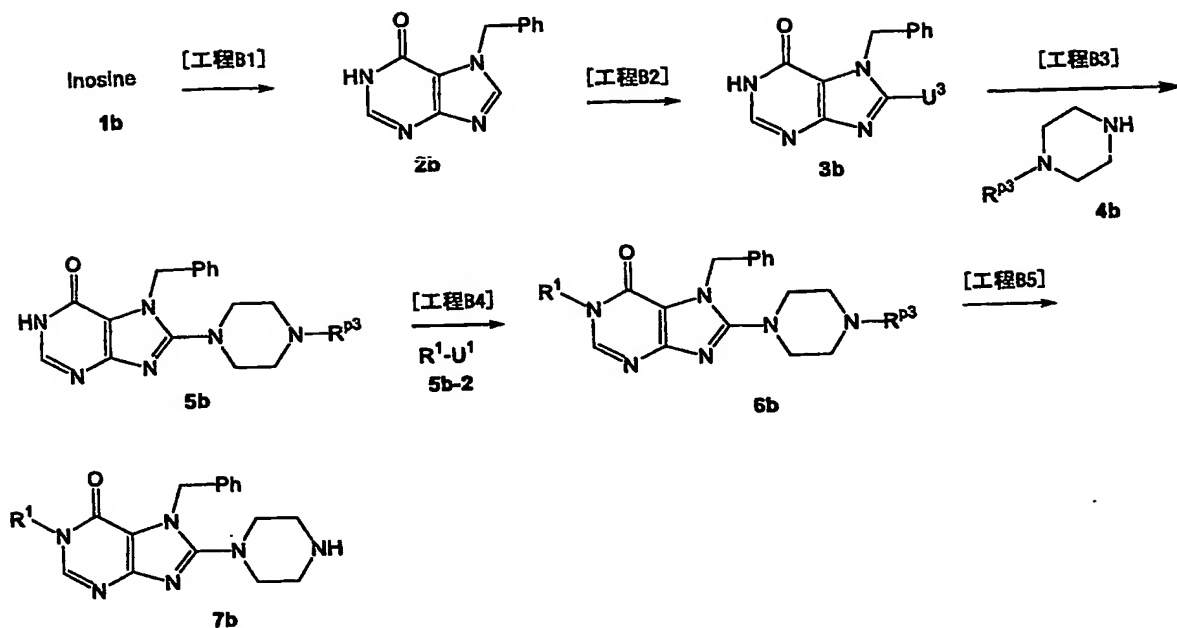
製造方法Aの[工程A6]と同様の反応条件で反応を行うことができる。

## 【0142】

製造方法B



## 【化 4 4】



【0143】

【工程 B 1】

化合物 (1 b) をベンジル化した後に、糖鎖を切断して化合物 (2 b) を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等の溶媒中、ベンジルプロミドを 0℃ から 150℃ の温度で作用させ、その後、3～10 当量の塩酸を加えて、0℃ から 150℃ の温度で作用させ、糖鎖部分を切断して得られる。ベンジルプロミドは 1～3 当量用いることが好ましい。

【0144】

【工程 B 2】

化合物 (2 b) にハロゲン化剤を反応させ、化合物 (3 b) を得る工程である。ハロゲン化の反応条件としては、製造方法 A の【工程 A 5】と同様の条件で反応を行うことができる。

【0145】

【工程 B 3】

化合物 (3 b) に化合物 (4 b) を反応させ、化合物 (5 b) を得る工程である。製造方法 A の【工程 A 6】と同様の条件で反応を行うことができる。

【0146】

【工程 B 4】

化合物 (5 b) と化合物 (5 b-2) を反応させ、化合物 (6 b) を得る工程である。製造方法 A の【工程 A 2】と同様の条件で反応を行うことができる。

【0147】

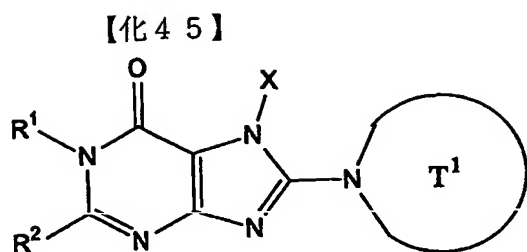
【工程 B 5】

化合物 (6 b) の R<sup>p3</sup> を脱保護して、化合物 (7 b) を得る工程である。製造方法 A の【工程 A 13】と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法 B-2

【0148】

上記製造方法 A の【工程 A 6】において、化合物 (7 a) のかわりに、H-T<sup>1a</sup> で表わされる化合物 (8 b) を、【工程 A 6】と同様の条件下で反応させ、さらに上記【工程 A 7】～【工程 A 13】を適宜用いることにより、式



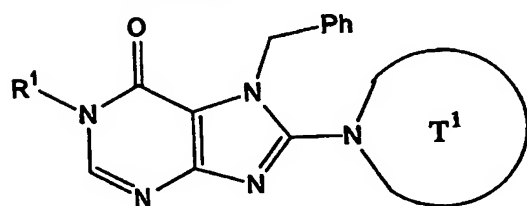
9b

で表わされる化合物 (9 b) を得ることができる。

【0149】

また、上記製造方法 B の [工程 B 3] において、化合物 (3 b) のかわりに、H-T<sup>1</sup>  
 a で表わされる化合物 (8 b) を、[工程 B 3] と同様の条件下で反応させ、さらに上記  
 [工程 B 4] ~ [工程 B 6] を適宜用いることにより、式

【化 4 6】



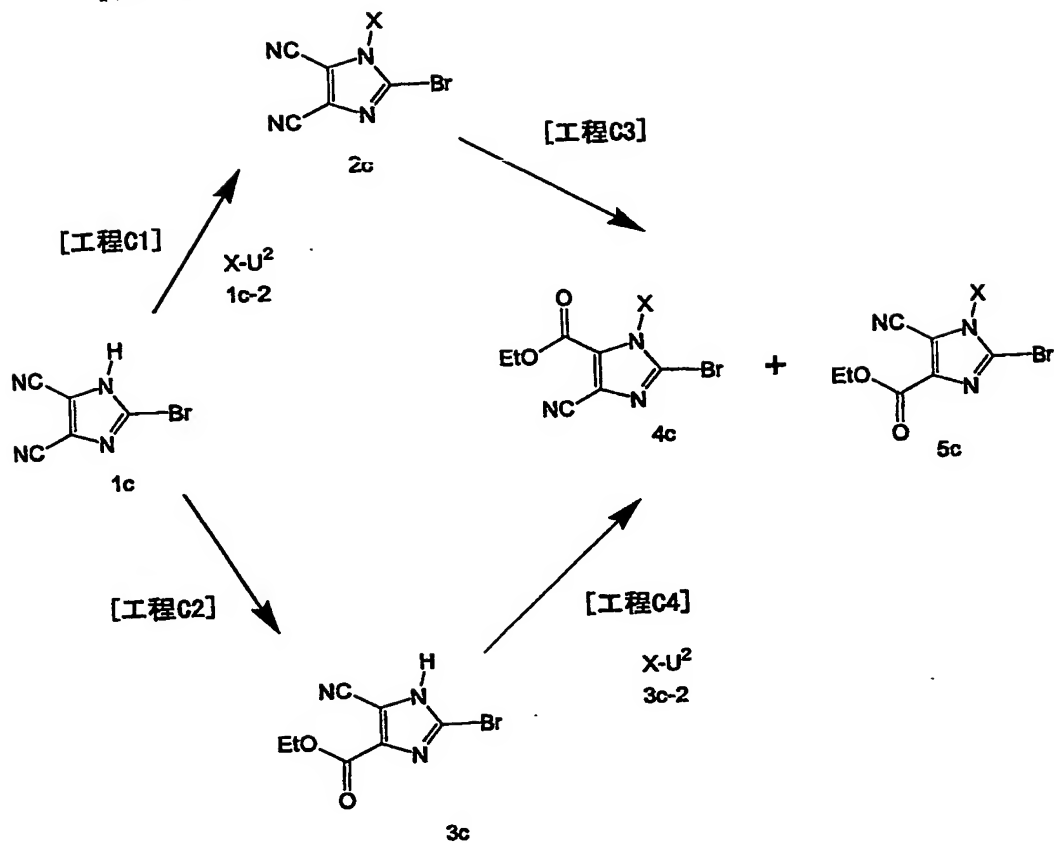
10b

で表わされる化合物 (10 b) を得ることができる。化合物 (8 b) として好ましくは、  
 ピペリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチルエステルなどをあげることができる。

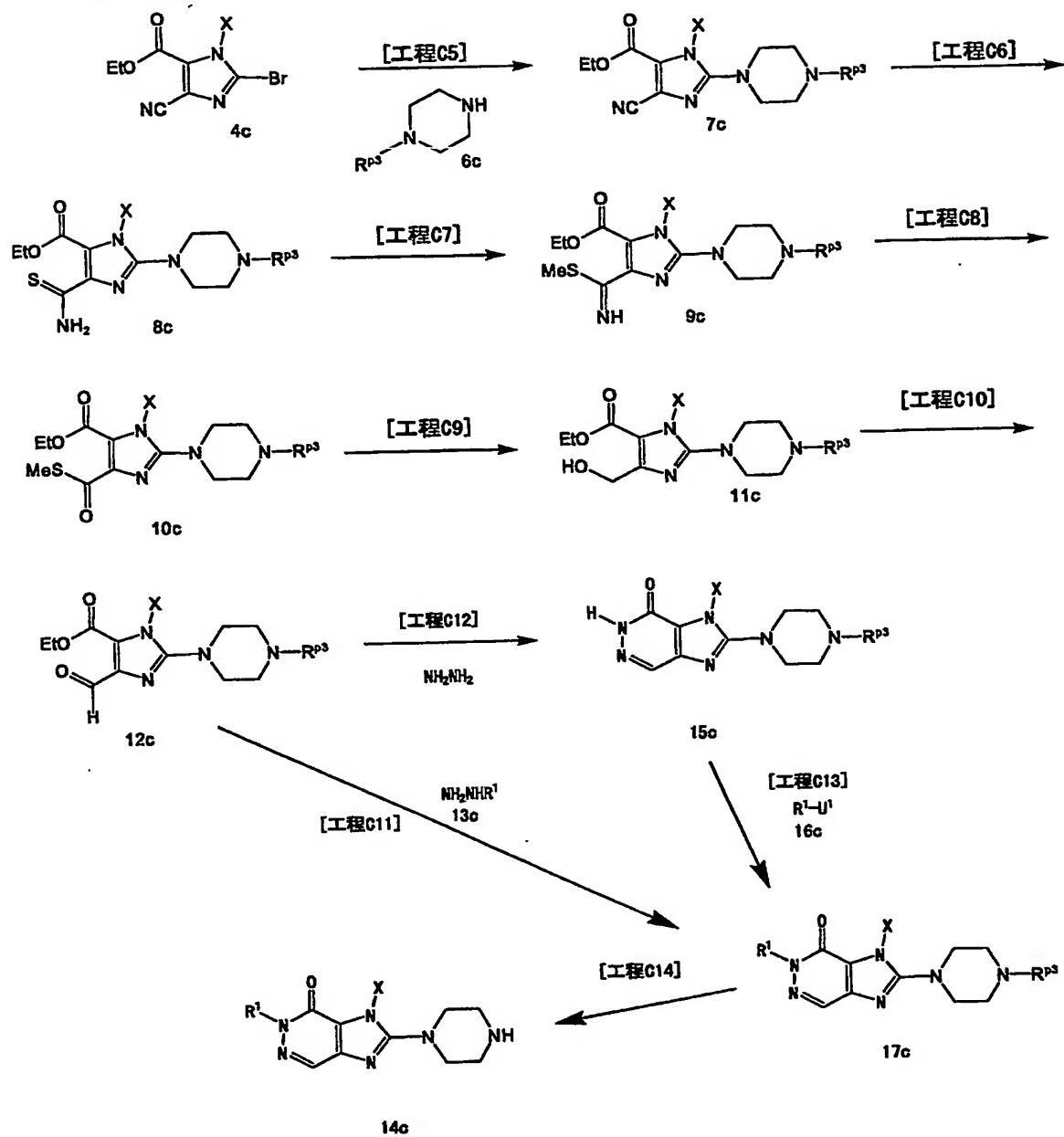
【0150】

製造方法 C

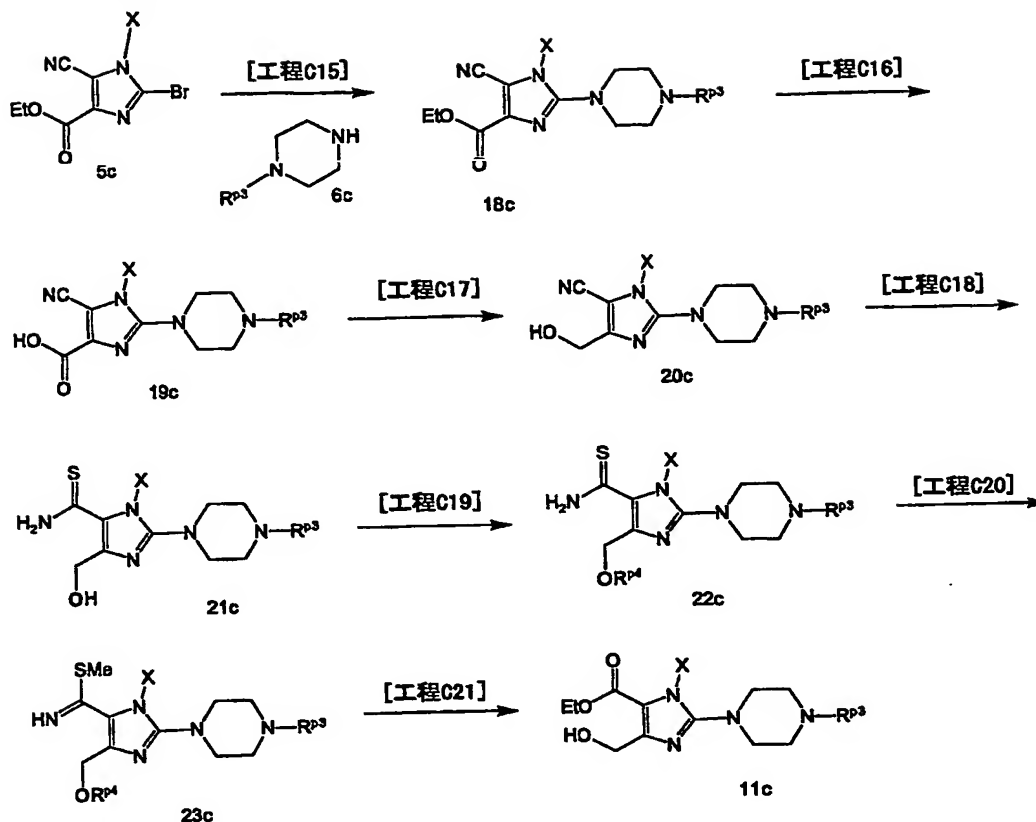
【化 47】



## 【化 48】



## 【化 49】



## 【0151】

## [工程C1]

化合物(1c)と化合物(1c-2)を反応させ、化合物(2c)を得る工程である。製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

## 【0152】

## [工程C2]

化合物(1c)にエタノールを作用させ、化合物(3c)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、化合物(2c)のエタノール溶液中、硫酸、塩酸等の酸の存在下、加熱還流下で反応を行い、化合物(3c)を得ることができる。この場合、酸は1~2当量用いることが好ましい。

## 【0153】

## [工程C3]

化合物(2c)にエタノールを反応させ、化合物(4c)および(5c)を得る工程である。製造方法Cの[工程C2]と同様の条件で反応を行うことができる。

## 【0154】

## [工程C4]

化合物(3c)と化合物(3c-2)を反応させ、化合物(4c)および(5c)を得る工程である。製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

## 【0155】

## [工程C5]

化合物(4c)に化合物(6c)を反応させ、化合物(7c)を得る工程である。製造方法Aの[工程A6]と同様の条件で反応を行うことができる。

## 【0156】

## [工程C6]

化合物(7c)のチオアミド化反応により、化合物(8c)を得る工程である。反応溶媒としては、メタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロ

リドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができる。チオアミド化反応を行うチオアミド化試薬としては硫化アンモニウム、硫化ナトリウム、硫化水素等を用いることができる。チオアミド化試薬は2~10当量用いることが好ましい。チオアミド化反応を行う試薬として硫化水素を用いる場合、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で反応を行う。反応温度は0℃から150℃で反応を行うことができる。

## 【0157】

## [工程C7]

化合物(8c)のメチル化試薬を反応させ、化合物(9c)を得る工程である。メチル化試薬としては、テトラフルオロほう酸トリメチルオキシニウム、硫酸メチル、ヨウ化メチル、亜磷酸トリメチルなどを用いることができる。メチル化試薬は1.0~1.5当量用いることが好ましい。

## 【0158】

メチル試薬としてテトラフルオロほう酸トリメチルオキシニウムを用いる場合、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒中、0℃から50℃の温度で反応を行い、化合物(9c)を得ることができる。

メチル試薬として硫酸メチル、ヨウ化メチル、亜磷酸トリメチルを用いる場合、炭酸カリウム、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下反応を行い、化合物(9c)を得ることができる。この場合、塩基は1.0~1.5当量用いることが好ましい。反応溶媒としては、アセトン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができ、反応温度は0℃から100℃で反応を行うことができる。

## 【0159】

## [工程C8]

化合物(9c)を加水分解することにより、化合物(10c)を得る工程である。

加水分解反応の条件としては、特に制限されるものではないが、エタノールと水の混合溶媒中、硫酸、塩酸、p-トルエンスルホン酸等の酸の存在下、0℃から80℃の温度で、反応を行うことができる。この場合、酸は5~50当量用いることが好ましい。

## 【0160】

なお、R<sup>P3</sup>がt-ブトキシカルボニル基など、上記反応条件下で脱保護されてしまう場合、再び、保護基導入を行う。保護基導入反応の条件としては特に制限されるものではないが、t-ブトキシカルボニル基の場合は、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から80℃の温度で、二炭酸-t-ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。この場合、塩基は2~3当量用いることが好ましい。

## 【0161】

## [工程C9]

化合物(10c)に還元剤と反応させ、化合物(11c)を得る工程である。

還元反応の反応条件としては、特に制限されるものではないが、ベンゼン、エタノール、2-プロパノール、アセトン等の溶媒中、ラネーニッケルの存在下、0℃から50℃の温度で、水素を作用させるか、またはメタノール、エタノール、2-メチル-2-プロパノールの溶媒、もしくは水-テトラヒドロフランの混合溶媒中、0℃から50℃の温度で、水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を作用させるか、または、メタノール、エタノール、2-メチル-2-プロパノール等の溶媒中、0℃から50℃の温度で、1~5当量の酢酸水銀等の水銀塩の存在下、水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を作用させることにより、反応を行うことができる。還元剤は2~3当量用いることが好ましい。

## 【0162】

## [工程C10]

化合物(11c)を酸化反応に付すことにより、化合物(12c)を得る工程である。

酸化反応が、二酸化マンガン、クロロクロム酸ピリジニウム、二クロム酸ピリジニウム等の酸化剤を用いる場合、反応溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム等を用い、20℃から80℃の温度で反応を行い、化合物(12c)を得ることができる。また、スワン反応など一級アルコールからアルデヒドへの酸化反応に一般的に用いられている条件で行い、化合物(12c)を得ることができる。酸化剤は5～20当量用いることが好ましい。

#### 【0163】

##### [工程C11]

化合物(12c)に化合物(13c)を反応させ、化合物(17c)を得る工程である。この場合、化合物(13c)は2～10当量用いることが好ましい。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、メタノール、エタノール、1-メチル-2-ピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中かまたは、無溶媒で、(12c)および(13c)を混合し、20℃から150℃の温度で反応を行い、化合物(17c)を得ることができる。

#### 【0164】

##### [工程C12]

化合物(12c)にヒドラジンを反応させ、化合物(15c)を得る工程である。製造方法Cの[工程C11]と同様の条件で反応を行うことができる。ヒドラジンは2～10当量用いることが好ましい。

#### 【0165】

##### [工程C13]

化合物(15c)と化合物(16c)を置換反応させることにより、化合物(17c)を得る工程である。製造方法Aの[工程A2]と同様の条件で反応を行うことができる。化合物(16c)は1～3当量用いることが好ましい。

#### 【0166】

##### [工程C14]

化合物(17c)のR<sup>p3</sup>を脱保護して、化合物(14c)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

#### 【0167】

##### [工程C15]

化合物(5c)に化合物(6c)を反応させ、化合物(18c)を得る工程である。製造方法Aの[工程A6]と同様の条件で反応を行うことができる。

#### 【0168】

##### [工程C16]

化合物(18c)の加水分解反応により、化合物(19c)を得る工程である。

加水分解反応の反応条件として、特に制限されるものではないが、例えば、化合物(18c)を塩基存在下、0℃から100℃の温度で反応を行い、化合物(19c)を得ることができる。

#### 【0169】

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水あるいはこれらの混合溶媒等を用いることができる。塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を用いることができる。塩基は1～2当量用いることが好ましい。

#### 【0170】

##### [工程C17]

化合物(19c)に還元剤を反応させ、化合物(20c)を得る工程である。

還元反応の反応条件としては、カルボン酸からメチルアルコールへの還元反応に一般的に用いられている反応条件で行うことができる。

#### 【0171】

還元剤としては、ボラン-テトラヒドロフラン錯体、ボランメチルスルフィド錯体等のボラン誘導体または水素化ほう素ナトリウム等を用いることができる。還元剤は5～30

当量用いることが好ましい。

【0172】

還元剤としてボラン誘導体を用いる場合、反応溶媒として1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用い、-78℃から35℃で反応を行い、化合物(20c)を得ることができる。

【0173】

または還元剤として水素化ほう素ナトリウムを用いる場合、まず化合物(19c)とクロロ酸イソブチル等の活性化剤と-78℃から20℃の温度で反応を行う。次いで-78℃から35℃の温度で水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を作用させ、化合物(20c)を得ることができる。反応溶媒として1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができる。

【0174】

[工程C18]

化合物(20c)のチオアミド化反応により、化合物(21c)を得る工程である。製造方法Cの[工程C6]と同様の条件で反応を行うことができる。

【0175】

[工程C19]

化合物(21c)を塩基存在下、シリル化剤と反応させ、化合物(22c)を得る工程である。

反応溶媒としては、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができる。塩基としてはイミダゾール、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等を用いることができる。シリル化剤としてはt-ブチルジメチルクロロシラン、t-ブチルクロロジフェニルシラン等を用いることができる。塩基は1.0~1.5当量、シリル化剤は1.0~1.5当量用いることが好ましい。反応温度は0℃から80℃で反応を行うことができる。

【0176】

[工程C20]

化合物(22c)のメチル化により、化合物(23c)を得る工程である。

製造方法Cの[工程C7]と同様の条件で反応を行うことができる。

【0177】

[工程C21]

化合物(23c)を加水分解することにより、化合物(24c)を得る工程である。

加水分解反応の条件としては、特に制限されるものではないが、エタノールと水の混合溶媒中、硫酸、塩酸、p-トルエンスルホン酸などの酸の存在下、50℃から100℃の温度で反応を行い、化合物(24c)を得ることができる。

【0178】

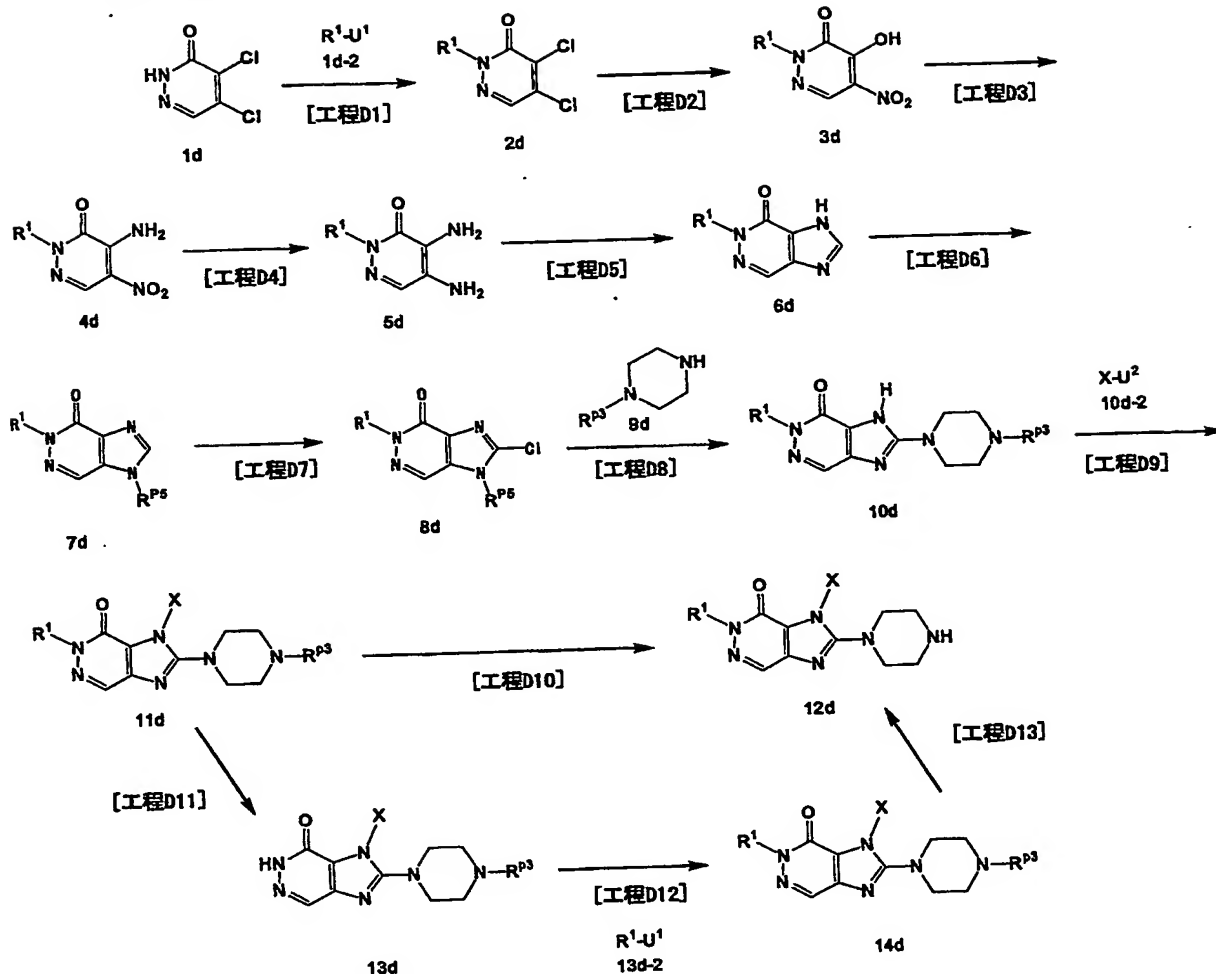
こうした反応条件が $-R^{P3}$ の脱保護を伴う場合、 $-NH-$ を保護反応により再保護する。特に制限されるものではないが、例えば、具体例として、 $R^{P3}$ がt-ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から80℃の温度で、二炭酸t-ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。

【0179】

製造方法D



## 【化50】



## 【0180】

## 【工程D1】

化合物(1d)と化合物(1d-2)を反応させることにより、化合物(2d)を得る工程である。

化合物(1d-2)としては、具体的に例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド、2-ブロモアセトフェノン、クロロメチルベンジルエーテル、ブロモアセトニトリル等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドを用いることができる。化合物(1d-2)は1~1.5当量用いることが好ましい。

## 【0181】

反応溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、ジクロロメタンなどを用いることができる。反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデセン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、水素化ナトリウム等を用いることができる。この場合、塩基を1~1.5当量用いることが好ましい。反応温度は0℃から150℃で反応を行うことができる。

## 【0182】

## 【工程D2】

化合物(2d)に亜硝酸塩を作用させることにより、化合物(3d)を得る工程である。

反応溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン等の溶媒と水との混合溶媒を用いることができる。亜硝酸塩として亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウム等を用いることができる。亜硝酸塩は3~5当量用いることが好ましい。反応温度は20℃から120℃で反応を行うことができる。

## 【0183】

## [工程D3]

化合物(3d)とアンモニアを反応させることにより、化合物(4d)を得る工程である。アンモニアは10~20当量用いることが好ましい。

反応条件としては、メタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン等の溶媒中、20℃から200℃の温度で、反応を行うことができる。

## 【0184】

## [工程D4]

化合物(4d)を水素雰囲気下あるいは2~3当量のヒドラジン存在下、金属触媒を用いて、接触還元を行うことにより、化合物(5d)を得る工程である。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、水、またはこれらの混合溶媒を用いることができる。金属触媒としては、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等を用いることができる。金属触媒は質量比で0.5~10%の量を用いることが好ましい。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

## 【0185】

## [工程D5]

化合物(5d)にオルトギ酸エステルを反応させることにより、化合物(6d)を得る工程である。

反応は、無水酢酸等のカルボン酸無水物の存在下で行う。オルトギ酸エステルとしては、オルトギ酸メチル、オルトギ酸エチルなどを用いることができる。オルトギ酸エステルは質量比で1~20倍の量、カルボン酸無水物は3~10当量用いることが好ましい。反応温度は20℃から200℃で行うことができる。

## 【0186】

## [工程D6]

化合物(6d)の1位のNH基を保護し、化合物(7d)を得る工程である。

保護剤としてはN, N-ジメチルスルファモイルクロライド、塩化トリチル、二炭酸ジ-*t*-ブチル、ベンジルプロマイド等を用いることができる。保護剤は1~1.5当量用いることが好ましい。反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等を用いることができる。塩基としては、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデセン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等を用いることができる。塩基は通常1.2当量用いることが好ましいが、保護剤が二炭酸ジ-*t*-ブチルの場合0.005~0.1当量の4-ジメチルアミノピリジンを用いることが好ましい。反応温度は20℃から200℃で反応を行うことができる。

## 【0187】

## [工程D7]

化合物(7d)のクロル化により、化合物(8d)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば以下に行う。化合物(7d)を-100℃から20℃の温度で塩基を反応させ、次いでクロル化試薬を作用させ、化合物(8d)を得ることができる。またクロル化試薬の存在下で塩基を反応させ、化合物(8d)を得ることができる。反応溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン等を用いることができる。塩基としては*n*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、マグネシウムジイソプロピルアミド等を

用いることができる。塩基は1~1.5当量用いることが好ましい。クロル化試薬としては、ヘキサクロロエタン、N-クロロこはく酸イミド等を用いることができる。クロル化試薬は1~3当量用いることが好ましい。

【0188】

[工程D8]

化合物(8d)に化合物(9d)を反応させ、化合物(10d)を得る工程である。製造方法Aの[工程A6]と同様の条件で反応を行うことができる。

【0189】

[工程D9]

化合物(10d)と化合物(10d-2)を置換反応させることにより、化合物(11d)を得る工程である。製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

。

【0190】

[工程D10]

化合物(11d)の $R^p3$ を脱保護して、化合物(12d)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

【0191】

[工程D11]

化合物(11d)の5位置換の脱アルキル化反応により、化合物(13d)を得る工程である。脱アルキル化反応の反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えば、以下のように行うことができる。

【0192】

$R^1$ がベンジルオキシメチルの場合、化合物(11d)のジクロロメタン等の溶液中、-100℃から20℃の温度で、3~10当量の三臭化ほう素または三塩化ほう素等を反応させて、化合物(13d)を得ることができる。

こうした反応条件が $R^p3$ の脱保護を伴う場合、-NH-を保護反応により再保護する。特に制限されるものではないが、例えば、具体例として、 $R^p3$ がt-ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から80℃の温度で、二炭酸ジ-t-ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。

【0193】

[工程D12]

化合物(13d)と化合物(13d-2)を反応させることにより、化合物(14d)を得る工程である。製造方法Dの[工程D1]と同様の条件で反応を行うことができる。

【0194】

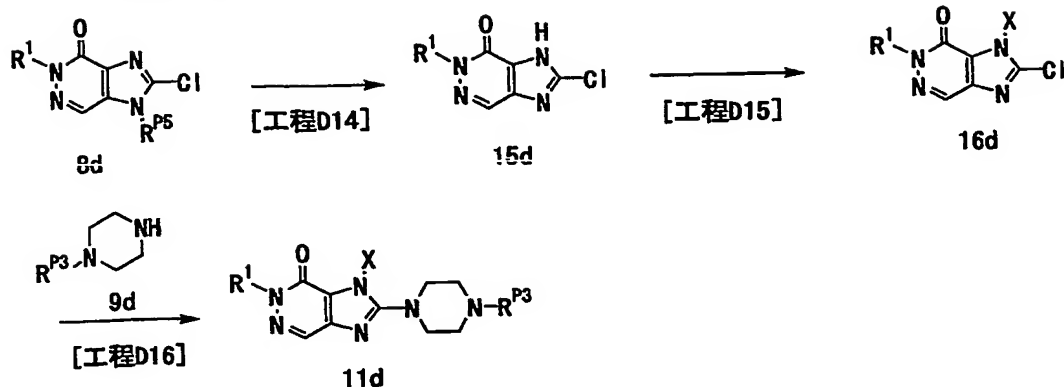
[工程D13]

化合物(14d)の $R^p3$ を脱保護して、化合物(12d)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

化合物(11d)製造の別法である。

【0195】

## 【化51】



## 【0196】

## 【工程D14】

化合物(8d)を脱保護して、化合物(15d)を得る工程である。

脱保護の方法は保護基に合わせて一般的に用いられている条件にて反応を行うことができる。例えばt-ブトキシカルボニル基の場合は、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、水あるいはこれらの混合溶媒中、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、アンモニアなどの塩基を、0℃から100℃で作用させて脱保護することができる。なお前工程のクロル化の反応の後処理でこれらの溶媒、塩基を加えることによって化合物(8d)を単離することなく脱保護することもできる。

## 【0197】

## 【工程D15】

化合物(15d)にXを導入して化合物(16d)を得る工程である。

反応条件としては、製造方法Aの【工程A4】と同様にX-U<sup>2</sup>を反応させることができる。

またアルコール(X-OH)を光延反応によって導入することもできる。すなわち、テトラヒドロフラン等の溶媒中、アルコール(X-OH)とアゾジカルボン酸ジアルキルエステル、トリフェニルホスフィンを-70度から50度で反応させることにより化合物(16d)を得ることができる。

## 【0198】

## 【工程D16】

化合物(16d)と化合物(9d)を反応させて、化合物(11d)を得る工程である。

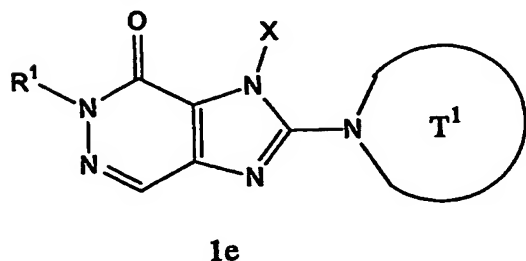
製造方法Aの【工程A6】と同様の条件で行うことができる。

## 【0199】

## 製造方法E

上記製造方法Cの【工程C5】または【工程C15】において、化合物(6c)のかわりに、H-T<sup>1a</sup>で表わされる化合物(8b)を、【工程C5】と同様の条件下で反応させ、さらに上記【工程C6】～【工程C21】を適宜用いることにより、式

## 【化52】

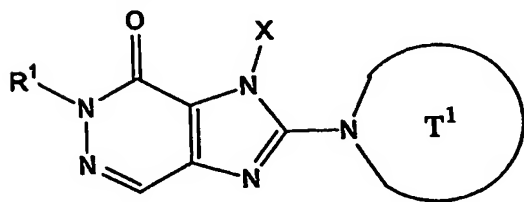


で表わされる化合物(1e)を得ることができる。

【0200】

上記製造方法Dの【工程D8】において、化合物(9d)のかわりに、 $H-T^{1a}$ で表わされる化合物(8b)を、【工程D8】と同様の条件下で反応させ、さらに上記【工程D9】～【工程D13】を適宜用いることにより、式

【化53】



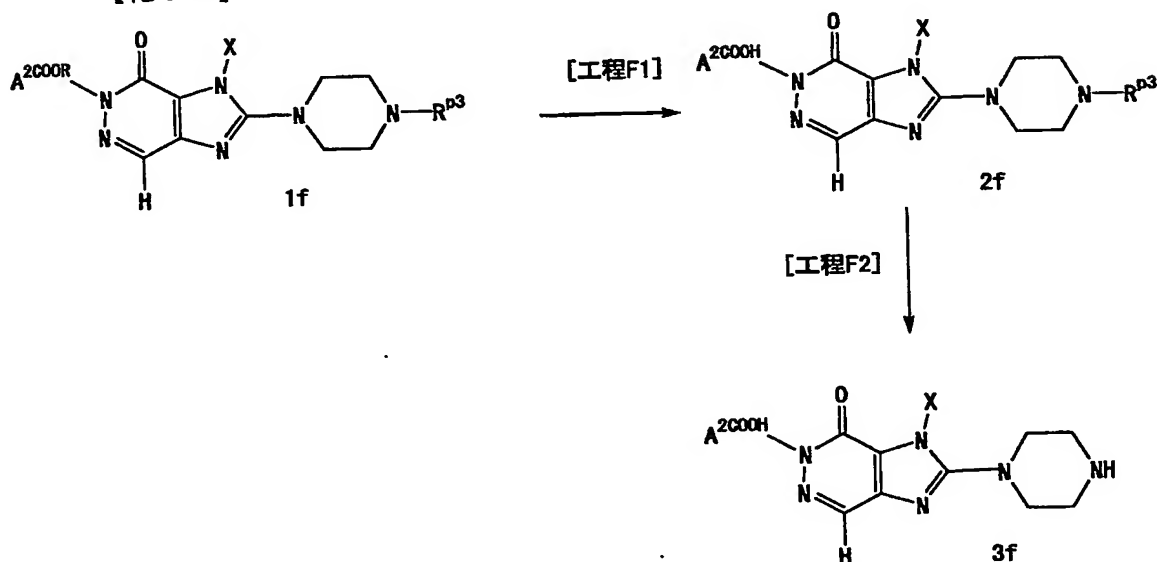
1e

で表わされる化合物(1e)を得ることができる。

【0201】

製造方法F

【化54】



【0202】

【工程F1】

化合物(1f)のエステル基を加水分解して、化合物(2f)を得る工程である。製造方法Cの【工程C16】と同様の条件で反応を行うことができる。

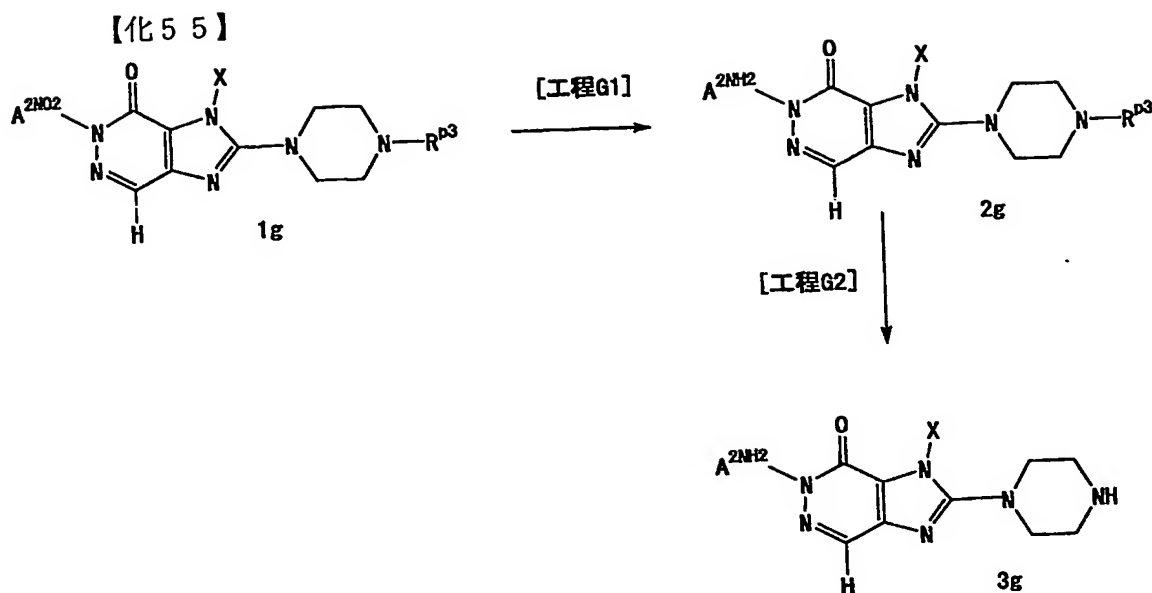
【0203】

【工程F2】

化合物(2f)の $R^{p3}$ を脱保護して、化合物(3f)を得る工程である。製造方法Aの【工程A13】と同様の条件で反応を行うことができる。

【0204】

製造方法G



【0205】

[工程G1]

化合物(1g)のニトロ基を還元して、化合物(2g)を得る工程である。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水等、あるいはこれらの混合溶媒を用いることができる。還元剤としては、鉄、錫、亜鉛等を用いることができる。触媒としては塩酸、または塩化アンモニウム等のアンモニウム塩を用いることができる。反応温度は20℃から120℃で反応を行うことができる。

【0206】

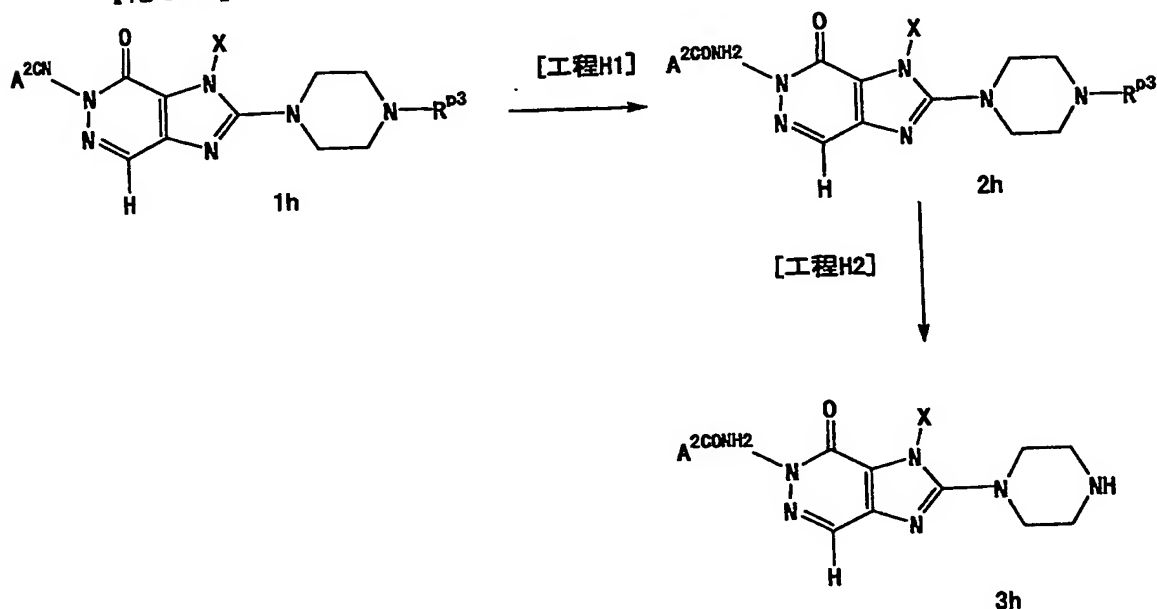
[工程G2]

化合物(2g)のR<sup>D3</sup>を脱保護して、化合物(3g)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

【0207】

製造方法H

【化56】



【0208】

[工程H1]

化合物(1h)のニトリル基を加水分解して、化合物(2h)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば以下のように行う。化合物(1h)を $-20^{\circ}\text{C}$ から $50^{\circ}\text{C}$ の温度で塩基の存在下、過酸化水素を反応させ、化合物(2h)を得ることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水あるいはこれらの混合溶媒等を用いることができる。塩基としては、アンモニアまたはトリエチルアミン等のアルキルアミンを用いることができる。

【0209】

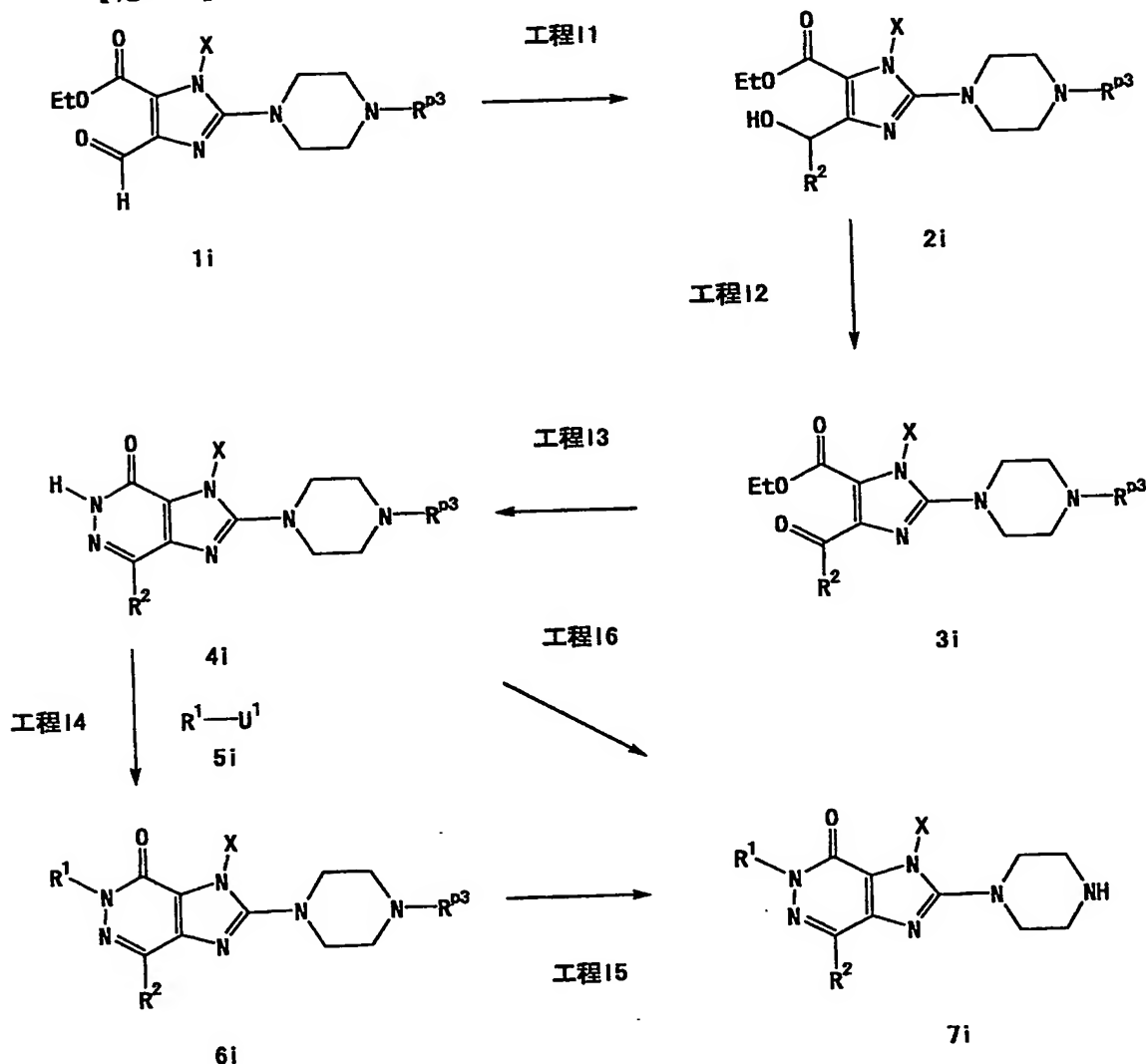
[工程H2]

化合物(2h)の $\text{R}^{\text{p}3}$ を脱保護して、化合物(3h)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

【0210】

製造方法I

【化57】



【0211】

[工程I1]

化合物(1i)にアルキル金属剤またはアリール金属剤を反応させ化合物(2i)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば以下のように行う。化合物(1i)に $-100^{\circ}\text{C}$ から $100^{\circ}\text{C}$ の温度で、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等の溶媒中、アルキルリチウム、アリールリチウム、アルキルグリニャール、アリールグリニャール等を反応させることができる。または、 $0^{\circ}\text{C}$ から $50^{\circ}\text{C}$ の温度で、N,N-ジメチ

ルホルムアミド、1-メチル-2-ピロリドン等の溶媒中、アリキル亜鉛、アリール亜鉛を反応させることができる。

【0212】

[工程 I 2]

化合物 (2 i) を酸化して化合物 (3 i) を得る工程である。  
酸化剤としては、一般的にアルコールの酸化に用いられている試薬を用いることができる。具体的には例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、20℃から100℃までの温度で、二酸化マンガンをを用いることができる。または、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、20℃から100℃までの温度で、三酸化硫黄ピリジンを用いることもできる。または、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、-50℃から50℃の温度で、デスマーチン パーヨーディナン (Dess-Martin periodinane) を用いることができる。

【0213】

[工程 I 3]

化合物 (3 i) にヒドラジンを反応させ、化合物 (4 i) を得る工程である。製造方法 C の [工程 C 1 2] と同様の条件で反応を行うことができる。

【0214】

[工程 I 4]

化合物 (4 i) と化合物 (5 i) を置換反応させることにより、化合物 (6 i) を得る工程である。製造方法 [工程 A 2] と同様の条件で反応を行うことができる。

【0215】

[工程 I 5]

化合物 (6 i) の  $R^{p3}$  を脱保護して、化合物 (7 i) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A 1 3] と同様の条件で反応を行うことができる。

【0216】

[工程 I 6]

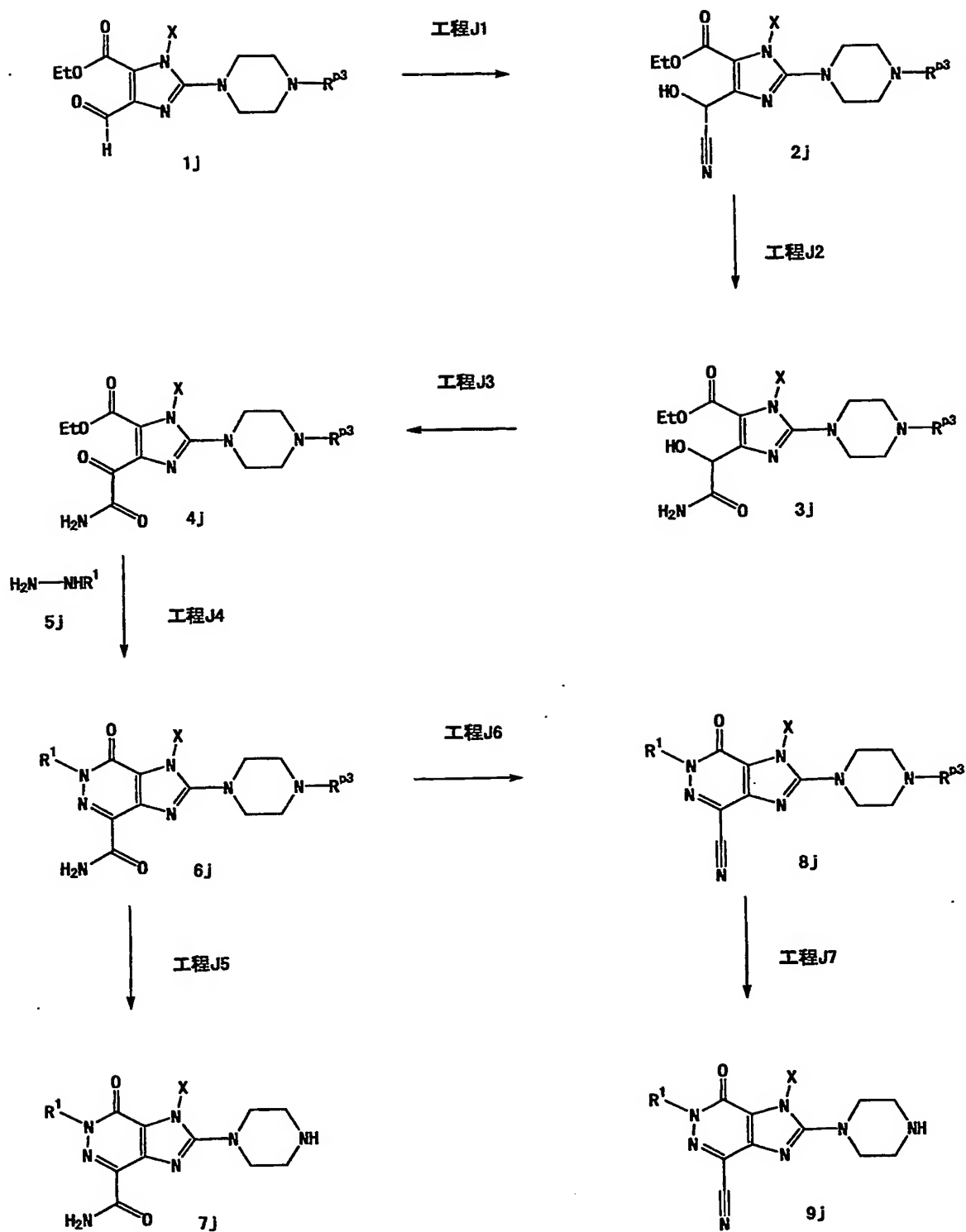
式中の化合物 (7 i) の  $R^1$  が H の場合、化合物 (4 i) の  $R^{p3}$  を脱保護して、化合物 (7 i) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A 1 3] と同様の条件で反応を行うことができる。

【0217】

製造方法 J



## 【化 58】



## 【0218】

## [工程 J 1]

触媒の存在下、化合物 (1 j) にシアン化剤を反応させ、化合物 (2 j) を得る工程である。

シアン化剤としては、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム等を用いることができる。触媒としては酢酸等を用いることができる。溶媒としては、例えばアセトニトリル等を用いることができる。反応温度は 0℃ から 100℃ で反応を行うことができる。

## 【0219】

## [工程 J 2]

化合物 (2 j) のニトリル基を加水分解して、化合物 (3 j) を得る工程である。製造方法 H の [工程 H 1] と同様の条件で反応を行うことができる。

## 【0220】

## [工程 J 3]

化合物 (3 j) の水酸基を酸化して、化合物 (4 j) を得る工程である。製造方法 I の [工程 I 2] と同様の条件で反応を行うことができる。

## 【0221】

## [工程 J 4]

化合物 (4 j) に化合物 (5 j) を反応させ、化合物 (6 j) を得る工程である。製造方法 C の [工程 C 1 1] と同様の条件で反応を行うことができる。

## 【0222】

## [工程 J 5]

化合物 (6 j) の  $R^p 3$  を脱保護して、化合物 (7 j) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A 1 3] と同様の条件で反応を行うことができる。

## 【0223】

## [工程 J 6]

化合物 (6 j) のカルバモイル基を塩基の存在下、脱水して、化合物 (8 j) を得る工程である。

脱水剤として、例えばオキシ塩化リンを用いることができる。塩基としてはトリエチルアミン等のアルキルアミンを用いることができる。溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム等を用いることができる。または無溶媒で反応を行うことができる。反応温度は、 $0^{\circ}\text{C}$  から  $100^{\circ}\text{C}$  で反応を行うことができる。

## 【0224】

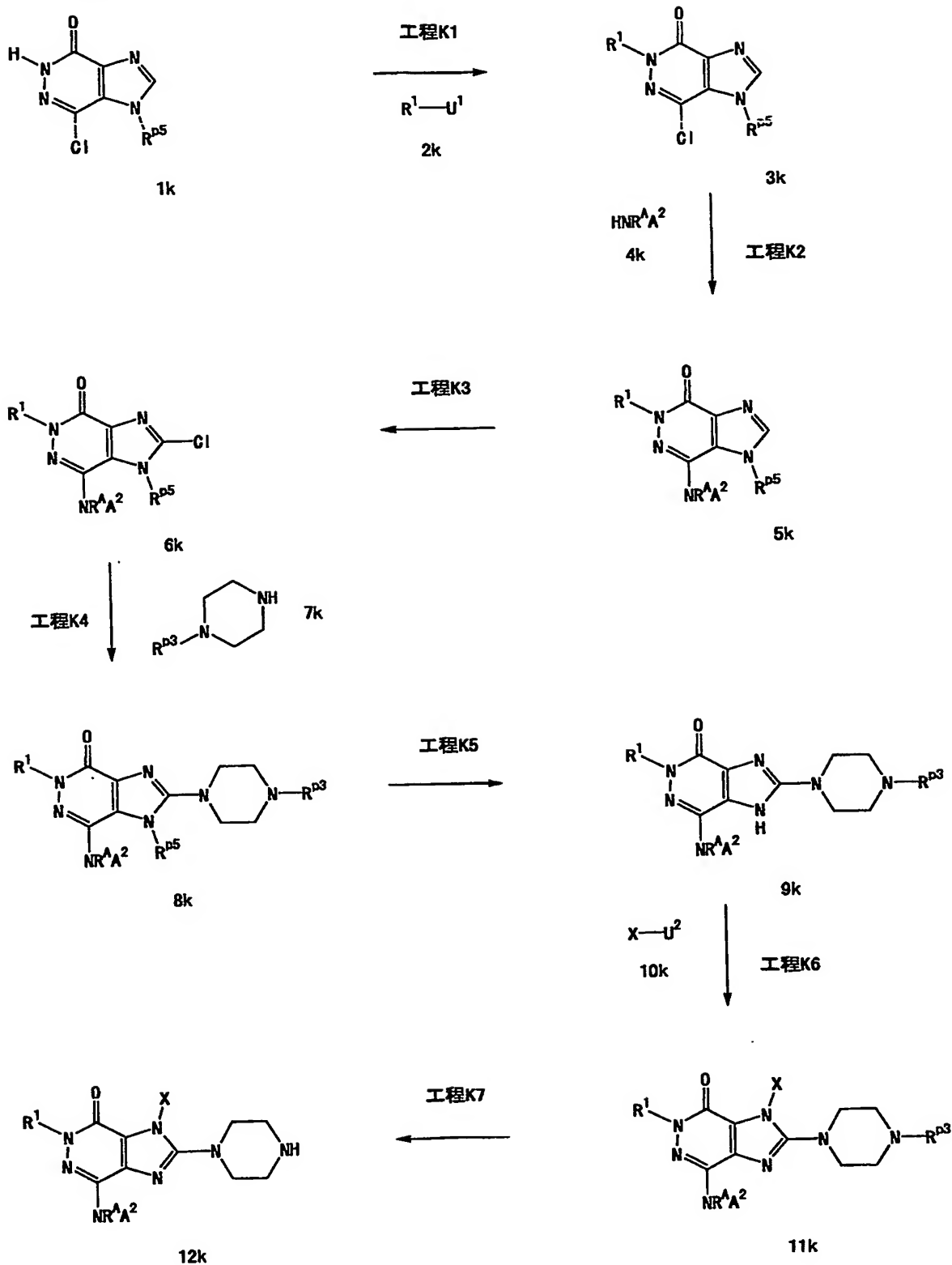
## [工程 J 7]

化合物 (8 j) の  $R^p 3$  を脱保護して、化合物 (9 j) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A 1 3] と同様の条件で反応を行うことができる。

## 【0225】

製造方法 K

## 【化 59】



## 【0226】

## [工程 K1]

化合物 (1k) と化合物 (2k) を置換反応させることにより、化合物 (3k) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A2] と同様の条件で反応を行うことができる。

## 【0227】

## [工程 K2]

化合物(3k)と化合物(4k)を置換反応させることにより、化合物(5k)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、メタノール、エタノール、1-メチル-2-ピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、または無溶媒で、(3k)および(4k)を混合し、20℃から200℃の温度で反応を行い、化合物(5k)を得ることができる。

【0228】

[工程K3]

化合物(5k)のクロル化により、化合物(6k)を得る工程である。製造方法Dの[工程D7]と同様の条件で反応を行うことができる。

【0229】

[工程K4]

化合物(6k)に化合物(7k)を反応させ、化合物(8k)を得る工程である。製造方法Aの[工程A6]と同様の条件で反応を行うことができる。

【0230】

[工程K5]

化合物(8k)のR<sup>P5</sup>を脱保護して、化合物(9k)を得る工程である。

R<sup>P5</sup>の脱保護反応の条件としては、NH基保護基の脱離反応として、一般的に用いられている条件で行うことができる。

例えば、R<sup>P5</sup>がベンジル基の場合、液化アンモニア中で、-78℃から-30℃の反応温度で、リチウム、ナトリウム等の金属を用いて反応を行うことができる。

【0231】

[工程K6]

化合物(9k)と化合物(10k)を置換反応させ、化合物(11k)を得る工程である。製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

【0232】

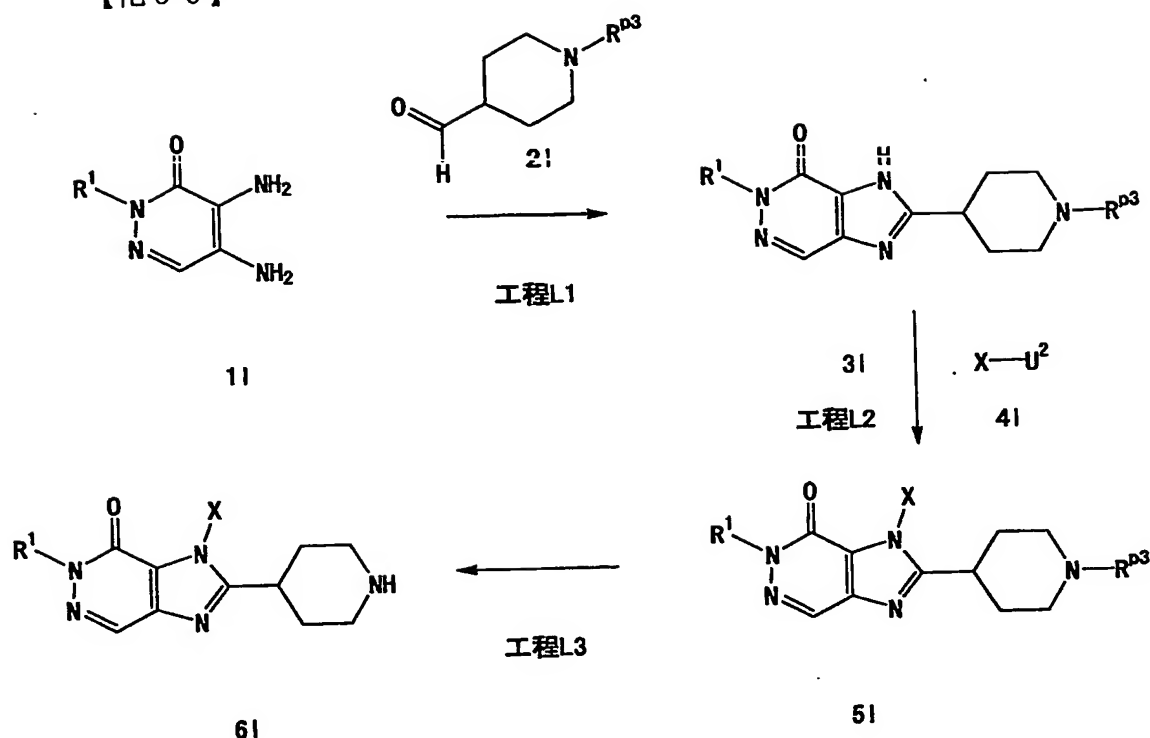
[工程K7]

化合物(11k)のR<sup>P3</sup>を脱保護して、化合物(12k)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

【0233】

製造方法L

## 【化60】



## 【0234】

## [工程L1]

化合物(11)と化合物(21)を酸化剤の存在下で反応させ、化合物(31)を得る工程である。

酸化剤としては、塩化鉄(III)等の塩を用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水等を用いることができる。反応温度は20℃から100℃で反応を行うことができる。

## 【0235】

こうした反応条件がN-R<sup>p3</sup>の脱保護を伴う場合、アミノ基を保護反応により再保護する。特に制限される物ではないが、例えば、具体例として、Pro<sup>3</sup>がtertブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から80℃の温度で、二炭酸ジ-tertブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。

## 【0236】

## [工程L2]

化合物(31)と化合物(41)を反応させ、化合物(51)を得る工程である。製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

## 【0237】

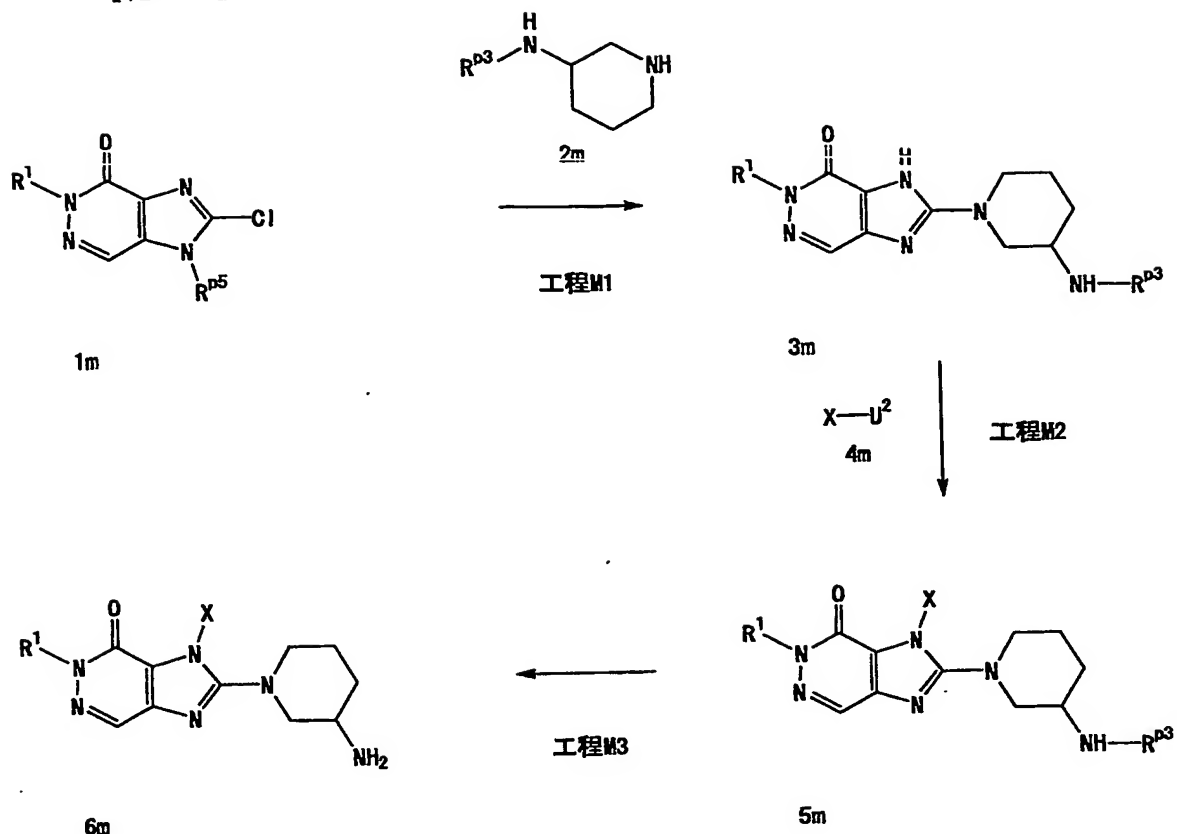
## [工程L3]

化合物(51)のR<sup>p3</sup>を脱保護して、化合物(61)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

## 【0238】

製造方法M

## 【化 6 1】



## 【0239】

## [工程M1]

化合物(1m)に化合物(2m)を反応させ、化合物(3m)を得る工程である。製造方法Aの[工程A6]と同様の条件で行うことができる。

## 【0240】

## [工程M2]

化合物(3m)と化合物(4m)を反応させ、化合物(5m)を得る工程である。製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

## 【0241】

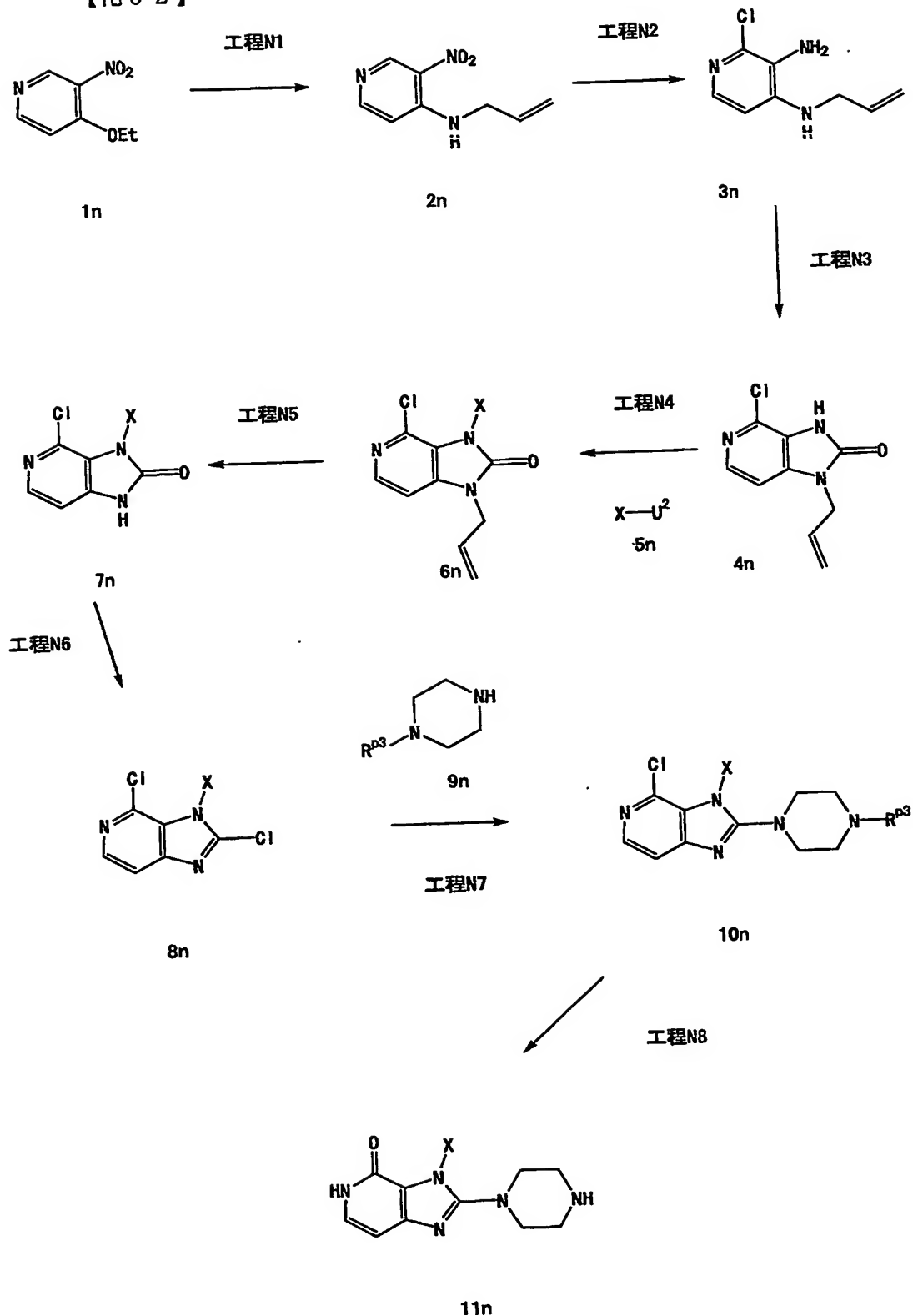
## [工程M3]

化合物(5m)の $R^{p3}$ を脱保護して、化合物(6m)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

## 【0242】

製造方法N

## 【化 6 2】



## 【0 2 4 3】

## [工程N1]

化合物 (1 n) にアリルアミンを反応させ、化合物 (2 n) を得る工程である。  
 反応温度は 20℃ から 150℃ で反応を行うことができる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール、水またはこれらの混合溶媒等を用いることができる。

## 【0 2 4 4】

## [工程N2]

化合物(2n)をクロル化しながら、還元することにより、化合物(3n)を得る工程である。

還元剤としては、塩化錫等の錫塩を用いることができる。溶媒としては濃塩酸を用いることができる。反応温度は20℃から150℃で反応を行うことができる。

【0245】

## [工程N3]

化合物(3n)に炭酸N,N'-ジスクシンイミジルを反応させることにより、化合物(4n)を得る工程である。

反応はアセトニトリル、テトラヒドロフラン等の溶媒を用いることができる。反応温度としては、20℃から100℃で行うことができる。

【0246】

## [工程N4]

化合物(4n)と化合物(5n)を反応させ、化合物(6n)を得る工程である。製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

【0247】

## [工程N5]

化合物(6n)のアリル基を脱離させて化合物(7n)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、水等の溶媒中、20℃から100℃で、オスmium酸および過ヨウ素酸ナトリウムを作用させ、化合物(7n)を得ることができる。

【0248】

## [工程N6]

化合物(7n)をクロル化して、化合物(8n)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、クロル化に一般的に用いられている反応条件で行うことができる。例えば、オキシ塩化リン等の溶媒中、五塩化リンの試薬を、0℃から150℃の温度で作用させて、化合物(8n)を得ることができる。

【0249】

## [工程N7]

化合物(8n)に化合物(9n)を反応させることにより、化合物(10n)を得る工程である。製造方法Aの[工程A6]と同様の条件で反応を行うことができる。

【0250】

## [工程N8]

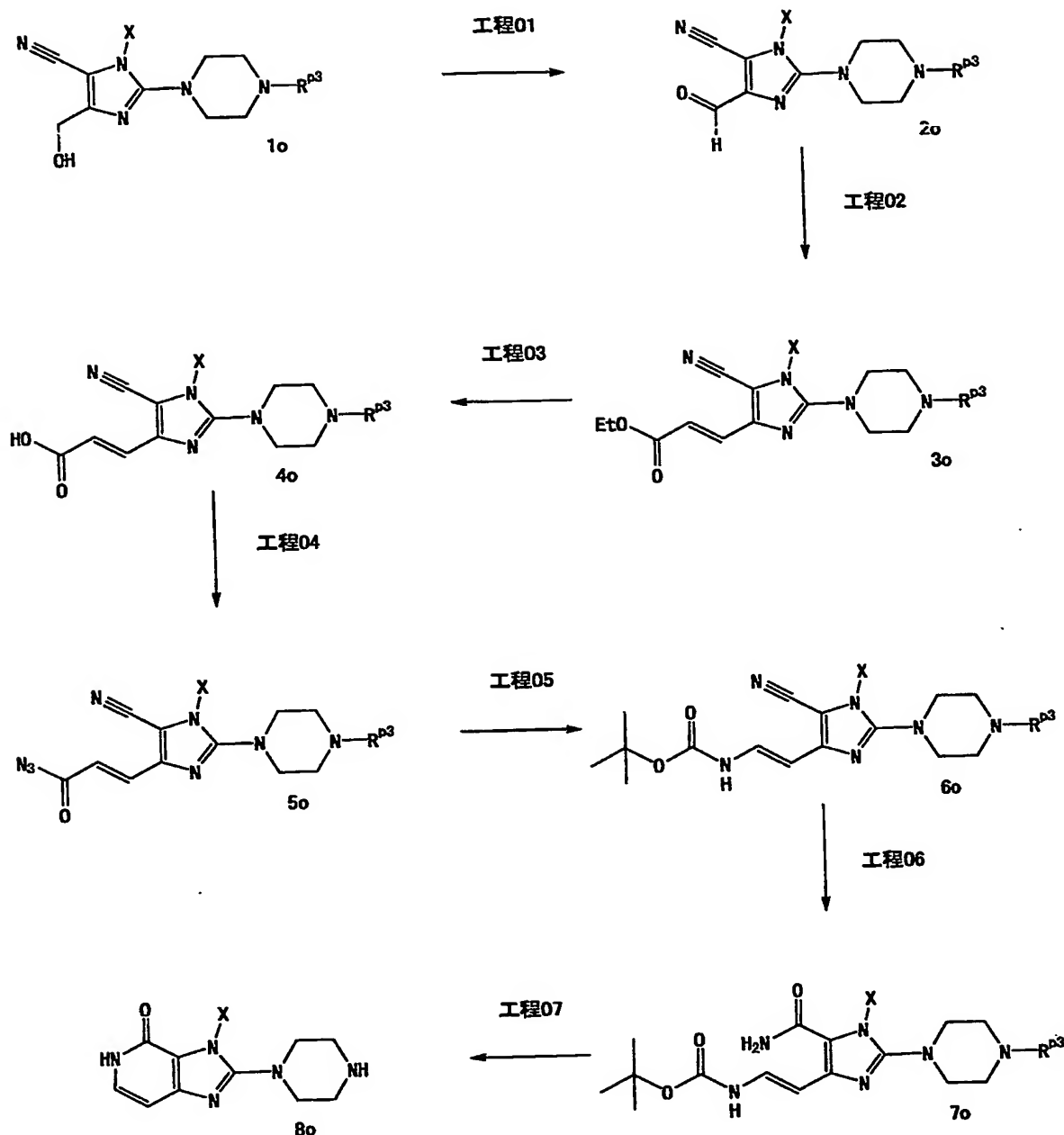
化合物(10n)のR<sup>p3</sup>を脱保護して、化合物(11n)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

【0251】

製造方法O



## 【化 6 3】



## 【0252】

## [工程01]

化合物 (1o) の水酸基を酸化して、化合物 (2o) を得る工程である。製造方法 I の [工程 I 2] と同様の条件で反応を行うことができる。

## 【0253】

## [工程02]

化合物 (2o) とジエチルホスホノ酢酸エチルを塩基の存在下で反応させ、化合物 (3o) を得る工程である。

塩基としては、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、N, N-ジホルムアミド等を用いることができる。反応温度としては、0℃から100℃で反応を行うことができる。

## 【0254】

## [工程03]

化合物 (3o) のエステルを加水分解して、化合物 (4o) を得る工程である。製造方

法Cの〔工程C16〕と同様の条件で反応を行うことができる。

【0255】

〔工程04〕

化合物(4o)に塩基の存在下、ジフェニルホスホン酸アジドを反応させ、化合物(5o)を得る工程である。

反応溶媒としては、トルエン、t-ブタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等を用いることができる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の三級アミンを用いることができる。反応温度としては、-50℃から50℃で反応を行うことができる。

【0256】

〔工程05〕

化合物(5o)を転位させ、化合物(6o)を得る工程である。

反応条件としては、t-ブタノール中で50℃から100℃で行うことができる。

【0257】

〔工程06〕

化合物(6o)のニトリル基を加水分解して、化合物(7o)を得る工程である。製造方法Hの〔工程H1〕と同様の条件で反応を行うことができる。

【0258】

〔工程07〕

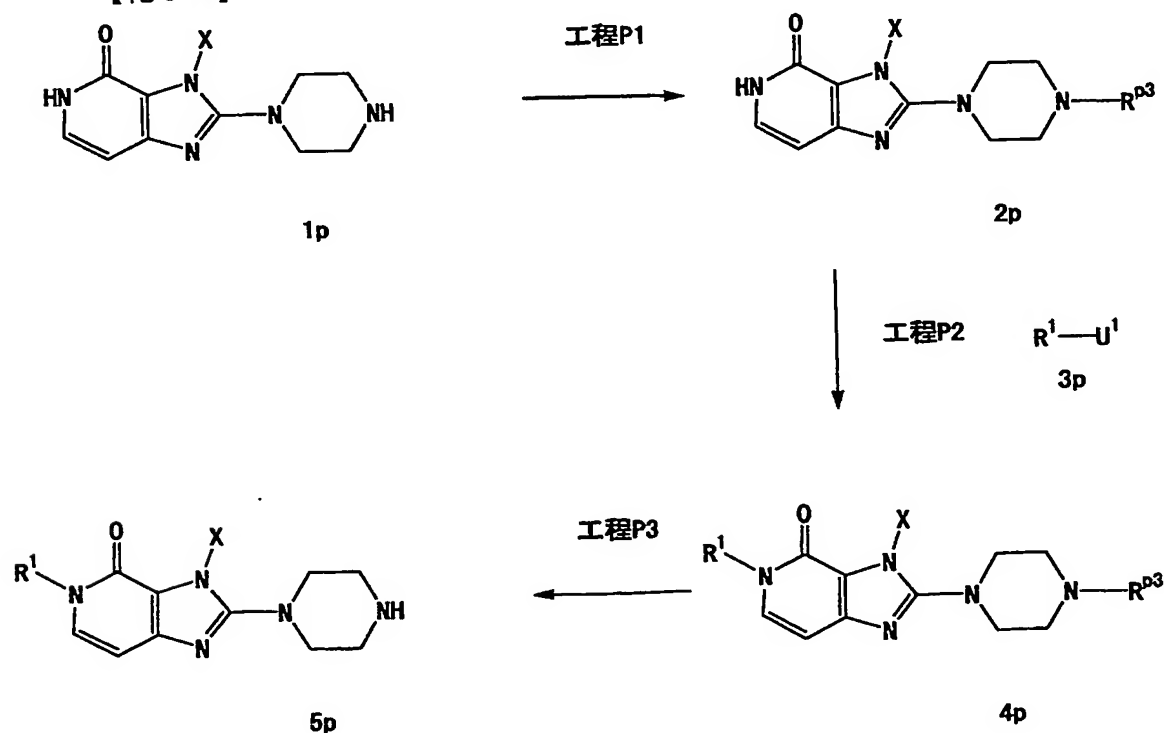
化合物(7o)に酸を作用させ、化合物(8o)を得る工程である。

酸としては、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等を用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、水またはこれらの混合溶媒等を用いることができる。反応温度としては、0℃から50℃で反応を行うことができる。

【0259】

製造方法P

〔化64〕



【0260】

〔工程P1〕

化合物(1p)を保護して、化合物(2p)を得る工程である。

NH基保護試薬としては、一般的にNH基保護基導入に用いられている試薬を用いることができるが、例えば、具体例として、R<sup>p3</sup>が $\alpha$ -ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から80℃の温度で、二炭酸ジ- $\alpha$ -ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる

【0261】

[工程P2]

化合物(2p)と化合物(3p)を反応させ、化合物(4p)を得る工程である。製造方法Aの[工程A2]と同様の条件で反応を行うことができる。

【0262】

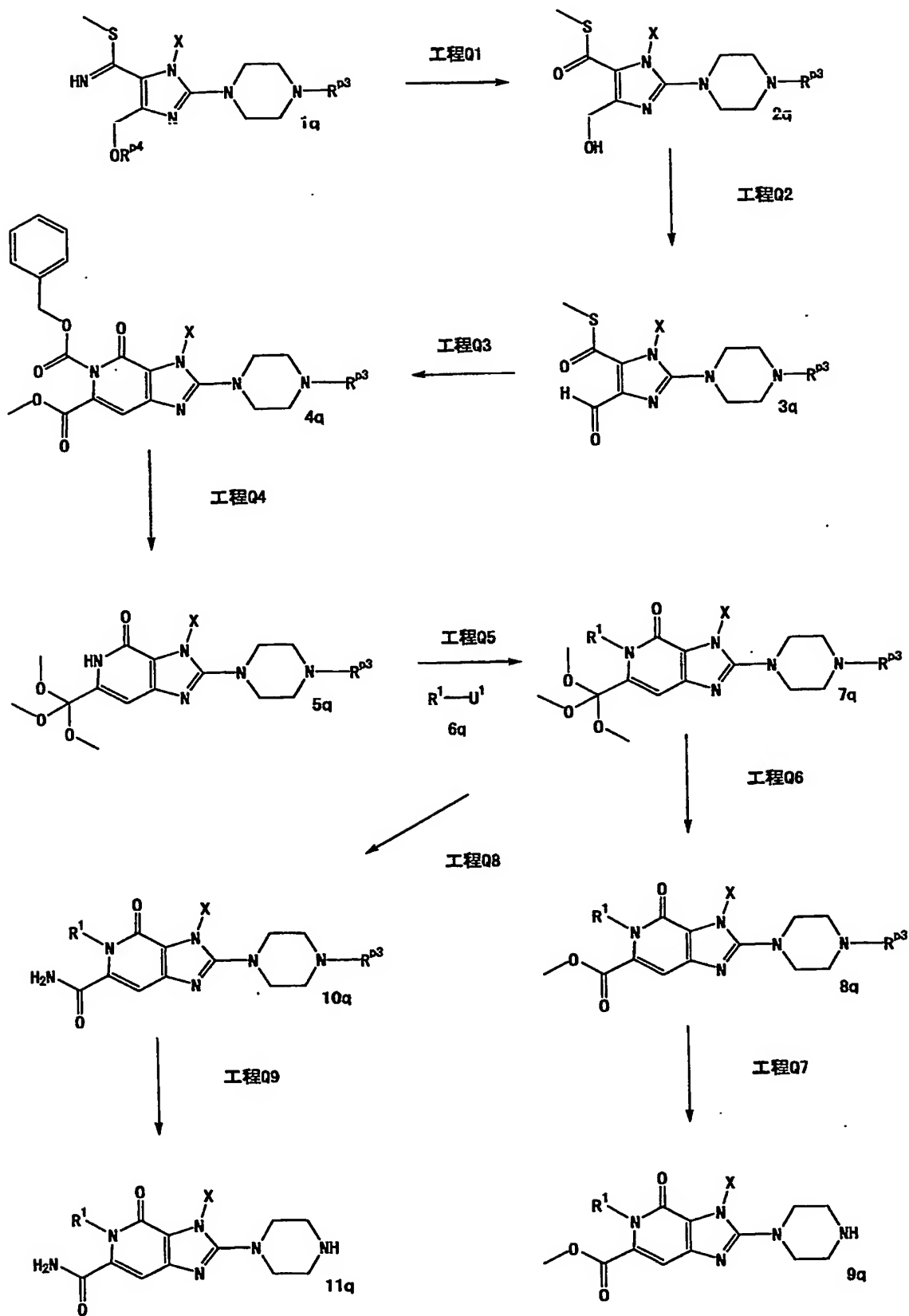
[工程P3]

化合物(4p)のR<sup>p3</sup>を脱保護して、化合物(5p)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

【0263】

製造方法Q

【化 6 5】



【0 2 6 4】

[工程 Q 1]

化合物 (1 q) を加水分解して、(2 q) を得る工程である。

反応溶媒として、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール等を用いることができ

る。酸としては、塩酸、硫酸等の無機酸を用いることができる。反応温度としては、0℃から100℃で反応を行うことができる。

【0265】

[工程Q2]

化合物(2q)の水酸基を酸化して、化合物(3q)を得る工程である。製造方法Iの[工程I2]と同様の条件で反応を行うことができる。

【0266】

[工程Q3]

化合物(3q)に塩基の存在下、ベンジルオキシカルボニルアミノー(ジメトキシホスホリル)−酢酸メチルエステルを反応させ、化合物(4q)を得る工程である。

塩基としては、水素化ナトリウム、t−ブトキシカリウム、8−ジアザビシクロ[5.4.0]−7−ウンデセン等を用いることができる。溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N,N−ジメチルホルムアミドを用いることができる。反応温度としては、0℃から100℃で反応を行うことができる。

【0267】

[工程Q4]

化合物(4q)にナトリウムメトキシドを反応させ、化合物(5q)を得る工程である。

溶液としてはメタノールを用いることができる。反応温度としては、0℃から80℃で反応を行うことができる。

【0268】

[工程Q5]

化合物(5q)と化合物(6q)を反応させ、化合物(7q)を得る工程である。製造方法Aの[工程A2]と同様の条件で反応を行うことができる。

【0269】

[工程Q6]

化合物(7q)に酸を作用させ、化合物(8q)を得る工程である。製造方法Oの[工程O7]と同様の条件で反応を行うことができる。

【0270】

[工程Q7]

化合物(8q)のR<sup>p3</sup>を脱保護して、化合物(9q)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

【0271】

[工程Q8]

化合物(7q)をアンモニアと反応させ、化合物(10q)を得る工程である。

反応溶液としては、メタノール、エタノール、水等を用いることができる。反応温度としては、20℃から150℃で反応を行うことができる。

【0272】

[工程Q9]

化合物(10q)のR<sup>p3</sup>を脱保護して、化合物(11q)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

【0273】

前記式(I)においてZ<sup>1</sup>が−NR<sup>2</sup>−で表され、Z<sup>2</sup>がカルボニル基である化合物は、たとえば、欧州特許出願第1338595号(A2)に記載の方法により製造することができる。

【0274】

以上が本発明にかかる化合物(I)の製造方法の代表例であるが、本発明化合物の製造における原料化合物・各種試薬は、塩や水和物あるいは溶媒和物を形成していてもよく、いずれも出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されない。用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻

害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないことは言うまでもない。本発明に係る化合物 (I) がフリー体として得られる場合、前記の化合物 (I) が形成していてもよい塩またはそれらの水和物の状態に常法に従って変換することができる。

**【0275】**

本発明に係る化合物 (I) が化合物 (I) の塩または化合物 (I) の水和物として得られる場合、前記の化合物 (I) のフリー体に常法に従って変換することができる。

**【0276】**

また、本発明に係る化合物 (I) について得られる種々の異性体 (例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回転異性体、立体異性体、互変異性体、等) は、通常の分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー (例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、等) を用いることにより精製し、単離することができる。

**【0277】**

本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、慣用されている方法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等として製剤化することができる。

製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調製剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。

**【0278】**

例えば経口製剤を製造するには、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。これらの成分としては例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；グルコース、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体、精製水などがあげられる。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。

**【0279】**

これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん

ん差支えない。また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造する際には、本発明にかかる化合物またはその薬理的に許容される塩に pH 調整剤、溶解剤、等張化剤などと、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤などを加えて、常法により製剤化する。

#### 【0280】

外用剤を製造する方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。使用する基剤原料として具体的には、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、さらに必要に応じ、pH 調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができるが、本発明にかかる外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。また必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

#### 【0281】

本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を投与する場合、その形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与でもよい。例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤などの剤として製剤化し、投与することができる。本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の具体的な種類等に応じて適宜選ぶことができる。

#### 【0282】

投与量は患者の、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤に対する感受性差などにより著しく異なるが、通常成人として1日あたり、約 0.03-1000 mg、好ましくは 0.1-500 mg、さらに好ましくは 0.1-100 mg を1日1-数回に分けて投与する。注射剤の場合は、通常約  $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ - $3000 \mu\text{g}/\text{kg}$  であり、好ましくは約  $3 \mu\text{g}/\text{kg}$ - $1000 \mu\text{g}/\text{kg}$  である。

【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0283】

本発明にかかる化合物は、例えば以下の実施例に記載した方法により製造することができる。ただし、これらは例示的なものであって、本発明にかかる化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。

#### 【0284】

[製造例]

[製造例 1]

4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

a) 5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

5-メチル-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン 1.0 g、4-ジメチルアミノピリジン 16 mg、二炭酸ジ-t-ブチル 1.6 g、テトラヒドロフラン 5 ml の混合物を室温で一晩攪拌した。さらに二炭酸ジ-t-ブチル 300 mg のテトラヒドロフラン 0.5 ml 溶液を加え室温で3時間攪拌した。反応液に、t-ブチルメチルエーテル 5 ml を加え、氷冷して結晶をろ過し、標記化合物 1.63 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.72 (s, 9H) 3.93 (s, 3H) 8.38 (s, 1H) 8.54 (s, 1H)

#### 【0285】

b) 2-クロロ-5-メチル-1,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-

4-オン

0℃で窒素の雰囲気下、5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジンを1-カルボン酸 t-ブチルエステル1.68gおよびヘキサクロロエタン4.15gのテトラヒドロフラン300ml溶液にリチウムヘキサメチルジシラジド8.4ml (1.0モルテトラヒドロフラン溶液)を1時間かけて滴下し、30分攪拌した。2Nアンモニア水を加え、3時間攪拌した後、反応液を50mlまで濃縮し、t-ブチルメチルエーテル20mlで洗浄し、濃塩酸で酸性にした。沈殿物を濾取し、水10mlとt-ブチルメチルエーテル10mlで順次洗浄し、標記化合物1.03gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.45 (s, 9H) 3.72 (s, 3H) 8.33 (s, 1H)

【0286】

c) 3-(2-ブチニル)-2-クロロ-5-メチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン

窒素の雰囲気下、2-クロロ-5-メチル-1, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン7.72gをテトラヒドロフラン400mlに懸濁させ、トリフェニルホスフィン14.22gおよび2-ブチン-1-オール3.85gを加え、0℃まで冷却した。アゾジカルボン酸ジ-t-ブチル12.55gのテトラヒドロフラン100ml溶液を滴下し、3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にジクロロメタン50mlおよびトリフルオロ酢酸50mlを加え、15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル400mlに溶解し、水酸化ナトリウム5N水溶液200mlで洗浄した。水層を酢酸エチル100mlで抽出し、有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(4:1)溶出分画より、標記化合物8.78gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.87 (s, 3H) 5.32 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.19 (s, 1H)

【0287】

d) 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

窒素の雰囲気下、3-(2-ブチニル)-2-クロロ-5-メチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン1.183g、炭酸カリウム0.829gとピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル1.395gに1-メチル-2-ピロリドン5mlを加え、130℃で6時間加熱した。反応液を冷却し、水50mlを加え、酢酸エチル100mlで抽出した。有機層を水50mlで2回、塩化ナトリウムの飽和水溶液50mlで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(1:4)溶出分画より、標記化合物1.916gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.52 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.38-3.42 (m, 4H) 3.61-3.64 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.09 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.13 (s, 1H)

【0288】

[製造例2]

4-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

a) 7-(2-ブチニル)-3-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオン

3-メチルキサンチン[CAS No. 1076-22-8]100g、N, N-ジメチルホルムアミド1000mlの混合物に、1-ブromo-2-ブチン55.3ml、無水炭酸カリウム84.9gを加え、室温にて18時間攪拌した。反応液に1000mlの水を加え、室温で1時間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、t-ブチルメチルエーテルにて洗浄し、標記化合物を112g得た。



<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.82 (t, J=2.2Hz, 3H) 3.34 (s, 3H) 5.06 (q, J=2.2Hz, 2H) 8.12 (s, 1H) 11.16 (br. s, 1H)

【0289】

b) 7-(2-ブチニル)-8-クロロ-3-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオン

7-(2-ブチニル)-3-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオン 11.2 g を N, N-ジメチルホルムアミド 2200 ml に溶解し、N-クロロコハク酸イミド 75.3 g を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に 2200 ml の水を加え、室温で 1.5 時間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、t-ブチルメチルエーテルにて洗浄し、標記化合物を 11.7 g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.78 (t, J=2.0Hz, 3H) 3.30 (s, 3H) 5.06 (q, J=2.0Hz, 2H) 11.34 (br. s, 1H)

【0290】

c) 7-(2-ブチニル)-2, 6, 8-トリクロロ-7H-プリン

7-(2-ブチニル)-8-クロロ-3-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオン 2.52 g、オキシ塩化リン 100 ml の混合物を 120℃にて 14 時間攪拌した。反応液を冷却した後、五塩化リン 4.15 g を加え、120℃にて 24 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下溶媒を留去し、残渣をテトラヒドロフランに溶解した。これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込み、酢酸エチルにて抽出、得られた有機層を水、飽和食塩水にて洗浄した。得られた有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1：3）にて精製し、標記化合物を 2.40 g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 5.21 (q, J=2.4Hz, 2H)

【0291】

d) 4-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

7-(2-ブチニル)-2, 6, 8-トリクロロ-7H-プリン 2.4 g、炭酸水素ナトリウム 1.46 g、ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 2.43 g、アセトニトリル 45 ml の混合物を室温で 2 時間 20 分攪拌した。さらに炭酸水素ナトリウム 0.73 g、ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1.21 g を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を 1N 塩酸で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルでトリチュレートし、結晶をろ過、ジエチルエーテルで洗い、白色の固体として標記化合物 3.0 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.42 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.48-3.55 (m, 4H) 3.57-3.63 (m, 4H) 4.89 (q, J=2Hz, 2H)

【実施例】

【0292】

[実施例 1]

7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

a) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

7-ベンジルキサンチン 8.66 g を N, N-ジメチルホルムアミド 300 ml に溶解し、水素化ナトリウム 1.57 g、クロロメチルピバレート 7.7 ml を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

イーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 1 : 1 溶出分画より、標記化合物 2.66 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.18 (s, 9H) 5.45 (s, 2H) 6.06 (s, 2H) 7.34-7.39 (m, 5H) 7.58 (s, 1H) 8.18 (s, 1H).

【0293】

b) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 2.66 g を N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、炭酸カリウム 1.6 g、ヨウ化メチル 1 ml を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1 N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をトルエンでトリチュレーションし、標記化合物 2.16 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.18 (s, 9H) 3.41 (s, 3H) 5.49 (s, 2H) 6.11 (s, 2H) 7.26-7.39 (m, 5H) 7.57 (s, 1H).

【0294】

c) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 2.349 g を酢酸 100 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 1 g を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮し、標記化合物 1.871 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.19 (s, 9H) 3.48 (s, 3H) 6.17 (s, 2H) 7.83 (s, 1H).

【0295】

d) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 1.60 g、2-クロロフェニルボロン酸 1.83 g、酢酸銅 (II) 1.5 g を N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml に懸濁し、ピリジン 3 ml を加え、室温にて 3 日間攪拌した。反応液をシリカゲルを充填したショートカラムにてろ過し、ろ液を酢酸エチルにて希釈した。有機層を 1 N-塩酸、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をエーテルに懸濁し、ろ過した。ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3 : 2) 溶出分画より、標記化合物 724 mg を得た。

【0296】

e) 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 724 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 15 ml に懸濁し、N-クロロコハク酸イミド 760 mg を加えた。反応液を終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、1 N-塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮し、2, 2-ジメチルプロピオン酸 [8-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 764 mg を得た。このものをピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 4 g と混合し、150°C に加熱した。3 時間攪拌し、反応混合物に酢酸エチル、水を加え、分液した。有機層を 1 N

一塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(3:2)溶出分画より、標記化合物724mgを得た。

【0297】

f) 4-[7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[7-(2-クロロフェニル)-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルをメタノール10ml、テトラヒドロフラン20mlに溶解し、水素化ナトリウム200mgを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をエーテルに懸濁し、ろ過し、標記化合物450mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sup>6</sup>)

δ 1.35 (s, 9H) 3.04 (s, 3H) 3.06-3.12 (m, 4H) 3.17-3.22 (m, 4H) 7.48 (dt, J=1.6, 7.6Hz, 1H) 7.53 (dt, J=2.0, 7.6Hz, 1H) 7.63 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.65 (dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H).

【0298】

g) 4-[2-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (g-1)、および

4-[2,6-ジクロロ-7-(2-クロロフェニル)-7H-プリン-8-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (g-2)

4-[7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル78mgをオキシ塩化リン3mlに溶解し、120°Cにて終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン1mlに溶解した。このものを二炭酸ジ-t-ブチル50mg、テトラヒドロフラン1ml、炭酸水素ナトリウム100mg、水0.5mlの懸濁液中に注ぎ、室温にて3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(3:2)溶出分画より、4-[2,6-ジクロロ-7-(2-クロロフェニル)-7H-プリン-8-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル16mgを、ヘキサン-酢酸エチル(1:9)溶出分画より、4-[2-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル10mgを得た。

【0299】

h) [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジーン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4-[2-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル10mg、グリコール酸エチルエステル10mgをN-メチルピロリドン0.2mlに溶解し、水素化ナトリウム10mgを加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに溶解し、1N-塩酸で洗浄し、4-[7-(2-クロロフェニル)-2-エトキシカルボニルメトキシ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル24mgを得た。このもの8mgをトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた。にて精製し、標

記化合物 2. 11 mg を得た。

MS m/e (ESI) 447 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0300】

[実施例 4]

2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] フェニル酢酸メチルエステル  
トリフルオロ酢酸塩

a) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2, 6-ジ  
オキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-  
テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 1. 871 g を N, N-ジメチルホルム  
アミド 30 ml に溶解し、炭酸カリウム 1. 5 g、2-ブチニルプロマイド 0. 7 ml を  
加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1 N-塩酸で洗浄した。  
有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカ  
ラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3: 2) 溶出分画より、標記  
化合物 2. 12 g を得た。

【0301】

b) 7-(2-ブチニル)-1-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオン  
2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2, 6-ジオ  
キソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステルを用いて、実施  
例 1 f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.91 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.39 (s, 3H) 5.10 (s, 2H) 7.93 (s, 1H) 10.62 (s, 1H).

【0302】

c) 4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-  
テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエ  
ステル

7-(2-ブチニル)-1-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオンを用い  
て、実施例 1 e) と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.48 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.37 (s, 3H) 3.37-3.39 (m, 4H) 3.58-3.60 (m, 4H) 4.87 (s, 2H) 9.68 (s, 1H).

【0303】

d) 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-  
イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] フェニル酢酸メチルエス  
テル トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テト  
ラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル  
8 mg、2-プロモフェニル酢酸メチルエステル 10 mg を N, N-ジメチルホルムアミ  
ド 0. 2 ml に溶解し、炭酸カリウム 10 mg を加え、50 °C にて終夜攪拌した。反応  
液に酢酸エチルを加え、水、1 N-塩酸にて洗浄し、有機層を濃縮した。残渣をトリフル  
オロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリ  
ル-水系移動相 (0. 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物  
1. 07 mg を得た。

MS m/e (ESI) 451 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0304】

[実施例 9]

2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-  
6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] プロピオン酸エチルエステル  
実施例 4 d) において、2-プロモフェニル酢酸メチルエステルの代わりに 2-プロモ

ロピオン酸エチルを用いて実施例4と同様に処理し、標記トリフルオロ酢酸塩を得た。このものをNH-シリカゲル（アミノ基で表面処理をされたシリカゲル：富士シリシア化学製 NH-DM2035）を用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール（20：1）溶出分画より標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 404(MH<sup>+</sup>)

【0305】

[実施例11]

7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-  
1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジ  
ヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (  
a-1)、および

4-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル] ピペラジン  
-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (a-2)

4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル  
5. 127gをオキシ塩化リン75mlに溶解し、120℃にて終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン50mlに溶解した。このものを二炭酸ジ-t-ブチル7g、テトラヒドロフラン50ml、炭酸水素ナトリウム100g、水200mlの懸濁液中に注ぎ、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル（1：1）溶出分画より、4-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1.348g [<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50 (s, 9H) 1.87 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.64 (m, 8H) 4.81 (q, J=2.4Hz, 2H)] を、ヘキサン-酢酸エチル（1：9）溶出分画より、4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル [<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.42-3.44 (m, 4H) 3.59-3.62 (m, 4H) 3.73 (s, 3H) 4.93 (q, J=2.4Hz, 2H)] 1.238g得た。

【0306】

b) 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)  
-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8mgをメタノール0.2mlに溶解し、水素化ナトリウム10mgを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 1.72mgを得た。

MS m/e (ESI) 317(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0307】

[実施例13]

[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-  
6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸エチルエステル

[実施例14]

[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)  
-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを用い、エタノールの代わりに2-ヒドロキシ酢酸エチルエステルを用いて実施例11と同様に

処理し、[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩と、[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸 トリフルオロ酢酸塩 [MS m/e (ESI) 361(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)] を得た。[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩は、NH-シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール (20:1) 溶出分画より [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸エチルエステル [<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.02-3.06 (m, 4H) 3.38-3.41 (m, 4H) 3.55 (s, 3H) 4.22 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.90 (q, J=2.4Hz, 2H) 5.03 (s, 2H); MS m/e (ESI) 389(MH<sup>+</sup>)] を得た。

## 【0308】

## [実施例 16]

1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

実施例 13 において、2-ヒドロキシ酢酸エチルエステルの代わりに1-ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸エチルエステルを用いて実施例 13 と同様に処理し標記化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。このものをNH-シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール (20:1) 溶出分画より標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.19 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.39-1.42 (m, 2H) 1.67-1.71 (m, 2H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.37-3.40 (m, 4H) 3.49 (s, 3H) 4.14 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.90 (q, J=2.4Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 415(MH<sup>+</sup>)

## 【0309】

## [実施例 82]

7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg をN-メチルピロリドン 0.2 ml に溶解し、シアニ化ナトリウム 10 mg を加え、50℃にて1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、4-[7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 14 mg を得た。このもの 5 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有)) を用いた。) にて精製し、標記化合物 4.12 mg を得た。

MS m/e (ESI) 312(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0310】

## [実施例 95]

7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1.0 g、酢酸ナトリウム 580 mg、ジメチルスルホキシド 10 ml の混合物を、80℃の油浴中 24 時間加熱攪拌した。反応液を酢

酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を50-70%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィーをおこない、酢酸エチル-ヘキサンで結晶化して標記化合物800mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.44 (br.s, 4H) 3.56-3.63 (m, 4H) 4.94 (q, J=2Hz, 2H)

【0311】

b) 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル8mgをトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた。)にて精製し、標記化合物3.45mgを得た。

MS m/e (ESI) 307(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0312】

[実施例96]

2-[7-(2-ブチニル)-2-ジメチルアミノ-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロプリン-1-イルメチル]ベンゾニトリル 塩酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル100mg、2-シアノベンジルプロマイド60mg、無水炭酸カリウム68mg、N,N-ジメチルホルムアミド1mlの混合物を室温で4時間攪拌した。反応液に酢酸エチル/ヘキサン(1/1)、水を加え不溶物をろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を30-50%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィーをおこない、標記化合物50mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.43-3.49 (m, 4H) 3.58-3.64 (m, 4H) 4.95 (q, J=2Hz, 2H) 5.72 (s, 2H) 7.06 (d, J=8Hz, 1H) 7.39 (t, J=8Hz, 1H) 7.51 (t, J=8Hz, 1H) 7.71 (d, J=8Hz, 1H)

【0313】

b) 4-[7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-2-ジメチルアミノ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル8mg、50%ジメチルアミン水溶液20μl、N,N-ジメチルホルムアミド0.2mlの混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗った後濃縮した。残渣を70%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲル薄層クロマトグラフィー分取をおこない、標記化合物6.5mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H) 1.81 (t, J=2Hz, 3H) 2.73 (s, 6H) 3.38-3.45 (m, 4H) 3.56-3.64 (m, 4H) 4.91 (q, J=2Hz, 2H) 5.55 (s, 2H) 7.07 (d, J=8Hz, 1H) 7.32 (t, J=8Hz, 1H) 7.46 (t, J=8Hz, 1H) 7.65 (d, J=8Hz, 1H)

【0314】

c) 2-[7-(2-ブチニル)-2-ジメチルアミノ-6-オキソ-8-(ピペラジン



-1-イル)-6, 7-ジヒドロプリン-1-イルメチル] ベンゾニトリル 塩酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-2-ジメチルアミノ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6.5 mg にトリフルオロ酢酸 0.5 ml を加えて溶解し、室温で 20 分放置した。反応液を濃縮し、残渣を 20-80% メタノール/水 (0.1% 濃塩酸含有) で逆相カラムクロマトグラフィー精製し標記化合物 6.4 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.76 (s, 3H) 2.69 (s, 6H) 3.28 (br.s, 4H) 3.51 (br.s, 4H) 4.91 (s, 2H) 5.40 (s, 2H) 7.04 (d, J=8Hz, 1H) 7.43 (t, J=8Hz, 1H) 7.60 (t, J=8Hz, 1H) 7.83 (d, J=8Hz, 1H) 8.90 (br.s, 2H)

【0315】

[実施例 115]

3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジーン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジーン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 2-プロモ-3-(2-ブチニル)-5-シアノ-3H-イミダゾール-4-カルボン酸 エチルエステル

2-プロモ-1H-イミダゾール-4, 5-ジカルボニトリル [CAS No 50847-09-1] 16.80 g のエタノール 170 ml 溶液に硫酸 4.56 ml を加え、48 時間加熱還流した。冷却した後、酢酸エチル 500 ml および水 200 ml を加え、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣を N, N-ジメチルホルムアミドに溶解し、炭酸カリウム 14.1 g および 2-ブチニルプロマイド 8.6 ml を加え、室温で 18 時間攪拌した。酢酸エチル 500 ml を加え、水 300 ml で 3 回洗浄し、塩化ナトリウムの飽和水溶液 300 ml で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (9:1) 溶出分画より、標記化合物 4.09 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.43 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.81 (s, 3H) 4.47 (q, J=7.2Hz, 2H) 5.16 (s, 2H)

【0316】

b) 4-[1-(2-ブチニル)-4-シアノ-5-エトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

2-プロモ-3-(2-ブチニル)-5-シアノ-3H-イミダゾール-4-カルボン酸 エチルエステル 4.09 g をピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 7.70 g と混合し、150℃に加熱した。50 分攪拌し、反応混合物をトルエンに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1) 溶出分画より、標記化合物 4.47 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.43 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.47 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.08-3.13 (m, 4H) 3.57-3.61 (m, 4H) 4.44 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.89 (q, J=2.3Hz, 2H)

【0317】

c) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-チオカルバモイル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-4-シアノ-5-エトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.80 g のエタノール 20 ml 溶液に硫化アンモニウム 50% 水溶液 5 ml を加え、14 時間 60℃で加熱した。酢酸エチル 100 ml および水 50 ml を加え、有機層を水 50 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 50 ml で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3:2) 溶出分画より、標記化合物 0.58 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.43 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.12-3.16 (m, 4H)



3.54-3.59 (m, 4H) 4.44 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.89 (q, J=2.3Hz, 2H) 7.41 (br.s, 1H) 8.88 (br.s, 1H)

【0318】

d) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-メチルスルファニルカルボニミドイル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-チオカルバモイル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.58 g のジクロロメタン 20 ml 溶液にテトラフルオロホウ酸トリメチルオキシニウム 0.235 を加え、室温で18時間攪拌した。ジクロロメタン 50 ml を加え、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液 20 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、標記化合物 0.55 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.41 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.47 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H) 2.39 (s, 3H) 3.12-3.16 (m, 4H) 3.56-3.59 (m, 4H) 4.42 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.80 (q, J=2.3Hz, 2H)

【0319】

e) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-メチルスルファニルカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-メチルスルファニルカルボニミドイル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.55 g のエタノール 30 ml 溶液に 2N 塩酸水溶液 5 ml を加え、5時間 60℃ で加熱した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチル 25 ml および 1N 水酸化ナトリウム水溶液を加えた。水層を酢酸エチル 25 ml で抽出し、有機層を合わせ、1N 水酸化ナトリウム水溶液 1 ml を含んでいる塩化ナトリウムの飽和水溶液 10 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.10 ml および二炭酸ジ-*t*-ブチル 0.256 g を加え、室温で15時間攪拌した。酢酸エチル 25 ml を加え、0.1N 塩酸 10 ml、水素炭酸ナトリウムの飽和水溶液 10 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 10 ml で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 溶出分画より、標記化合物 0.15 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.43 (t, J=7.1Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H) 2.40 (s, 3H) 3.16-3.20 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.35 (q, J=7.1Hz, 2H) 4.80 (q, J=2.3Hz, 2H)

【0320】

f) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

0℃で 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-メチルスルファニルカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.265 g のエタノール 8 ml 溶液に酢酸水銀 (II) 0.187 g および水素化ほう素ナトリウム 0.090 を加え、室温で4時間攪拌した。更に酢酸水銀 (II) 0.187 g および水素化ほう素ナトリウム 0.090 を加えた後、15時間室温で攪拌した。酢酸エチル 100 ml および 0.5N 塩酸 50 ml を加え、有機層を水 50 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 50 ml で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 溶出分画より、原料を 0.172 g 回収し、ヘキサン-酢酸エチル (1:4) 溶出分画より、標記化合物 0.061 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.42 (t, J=7.1Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.17-3.21 (m, 4H) 3.

41 (t, J=4.8Hz, 1H) 3.56-3.60 (m, 4H) 4.36 (q, J=7.1Hz, 2H) 4.75 (d, J=4.8Hz, 2H)  
 ) 4.81 (q, J=2.3Hz, 2H)

【0321】

g) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ホルミル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.061 g のジクロロメタン 2 ml 溶液に二酸化マンガン 0.120 g を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (7:3) 溶出分画より、標記化合物 0.055 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.42 (t, J=7.1Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.23-3.26 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.45 (q, J=7.1Hz, 2H) 4.89 (q, J=2.3Hz, 2H) 10.36 (s, 1H)

【0322】

h) 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ホルミル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.055 g のエタノール 2.5 ml 溶液にメチルヒドラジン 0.05 ml を加え、80℃で 15 時間、更に 130℃で 14 時間加熱した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1) 溶出分画より、標記化合物 0.035 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.52 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.38-3.42 (m, 4H) 3.61-3.64 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.09 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.13 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 387.4(MH<sup>+</sup>)

【0323】

i) 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.0351 g のジクロロメタン 0.4 ml 溶液にトリフルオロ酢酸 0.4 ml を加え、1 時間室温で攪拌した。溶媒を濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 0.0295 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 5.15 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.20 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 287.09(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0324】

【実施例 116】

5-ベンジルオキシメチル-3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 5-ベンジルオキシメチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-1-スルホン酸ジメチルアミド

5-ベンジルオキシメチルイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン [CAS No. 82137-50-6] (R. Paul Gagnier, Michael J. Halat and Brian A. Otter Journal of Hete

rocyclic Chemistry, 21, p481, 1984; アル・ポール・ガングニエル、マイケル・ジェー・ハラト、ブライアン・エイ・オッター ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー、21、481頁、1984) 3. 04 gのジクロロメタン50 ml溶液にトリエチルアミン2. 08 g、N, N-ジメチルスルファモイルクロライド2. 80および4-ジメチルアミノピリジン0. 22 gを加え、4時間加熱還流した。酢酸エチル250 mlを加え、1 N塩酸水溶液50 ml、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液50 mlと塩化ナトリウムの飽和水溶液50 mlで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(2:3)溶出分画より、標記化合物2. 86 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 2.98 (s, 6H) 4.77 (s, 2H) 5.74 (s, 2H) 7.30-7.39 (m, 5H) 8.21 (s, 1H) 8.46 (s, 1H)

【0325】

b) 5-ベンジルオキシメチル-2-クロロ-4-オキソ-4, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-1-スルホン酸ジメチルアミド

窒素雰囲気下、-78℃で5-ベンジルオキシメチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-1-スルホン酸ジメチルアミド3. 34 gのテトラヒドロフラン150 ml溶液にn-ブチルリチウム5. 3 ml (2. 0モルシクロヘキサン溶液)を加え、1時間-78℃で攪拌した後、ヘキサクロロエタン3. 26 gのテトラヒドロフラン20 ml溶液を加え、室温まで上温させた。塩化アンモニウムの5%水溶液25 mlを加え、酢酸エチル50 mlで抽出した。有機層を水25 mlと塩化ナトリウムの飽和水溶液25 mlで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(2:3)溶出分画より、標記化合物2. 31 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 3.12 (s, 6H) 4.77 (s, 2H) 5.70 (s, 2H) 7.30-7.39 (m, 5H) 8.48 (s, 1H)

【0326】

c) 4-(6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

窒素雰囲気下、5-ベンジルオキシメチル-2-クロロ-4-オキソ-4, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-1-スルホン酸ジメチルアミド2. 31 gおよびピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル4. 49 gを150℃で2時間半加熱した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、標記化合物1. 94 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 3.54-3.58 (m, 4H) 3.71-3.75 (m, 4H) 4.68 (s, 2H) 5.65 (s, 2H) 7.25-7.35 (m, 5H) 8.21 (s, 1H) 12.58 (br. s, 1H)

【0327】

d) 4-[6-ベンジルオキシメチル-1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-(6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0. 216 gのN, N-ジメチルホルムアミド20 ml溶液に炭酸カリウム0. 74 gおよび2-ブチニルプロマイド0. 078 gを加えた。16時間室温で攪拌した後、酢酸エチル50 mlを加え、有機層を水20 mlで三回洗浄し、塩化ナトリウムの飽和水溶液10 mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(3:2)溶出分画より、標記

化合物 0.139 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.50 (s, 9H) 1.86 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.38-3.44 (m, 4H) 3.61-3.66 (m, 4H) 4.72 (s, 2H) 5.10 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 5.65 (s, 2H) 7.25-7.38 (m, 5H) 8.18 (s, 1H)

【0328】

e) 5-ベンジルオキシメチル-3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[6-ベンジルオキシメチル-1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.0073 g を実施例 115 i) と同様に処理し、精製して、標記化合物 0.0043 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

$\delta$  1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 4.69 (s, 2H) 5.15 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 5.64 (s, 2H) 7.17-7.32 (m, 5H) 8.20 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 393.28 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

【0329】

[実施例 117]

3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

窒素雰囲気下、4-[6-ベンジルオキシメチル-1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.123 g のジクロロメタン 8 ml 溶液を -78℃ に冷却し、三塩化ほう素 1.9 ml (1.0 モルジクロロメタン溶液) を加えた。-78℃ で 5 時間攪拌した後、ジクロロメタン-メタノールの 1:1 混合溶媒 10 ml を加え、-78℃ で更に 2 時間攪拌した後、室温まで上温させた。溶媒を減圧濃縮し、メタノール 10 ml を加えた後、再び減圧濃縮した。残渣をピリジン 3 ml に溶解し、2 時間過熱還流した。この溶液 0.3 ml を減圧濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 0.005 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

$\delta$  1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 5.16 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 8.21 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 273.16 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

【0330】

[実施例 118]

2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ペンツアミド 塩酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-(2-カルバモイルフェノキシ)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 200 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 2.0 ml に溶解し、サリチルアミド 85 mg、炭酸カリウム 129 mg を加え、100℃ にて 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、5.0 ml の水を加えた。室温で 1 時間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、エーテルにて洗浄し、標記化合物を 221 mg (89%) 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$

$\delta$  1.43 (s, 9H) 1.79 (t,  $J=2.5\text{Hz}$ , 3H) 3.23-3.27 (m, 4H) 3.36 (s, 3H) 3.48-3.52 (m, 4H) 4.95 (q, 2.5Hz, 2H) 6.59 (td,  $J=8.0, 1.0\text{Hz}$ , 1H) 6.63 (dd,  $J=8.0, 1.0\text{Hz}$ , 1

H) 7.14 (ddd, J=8.0, 7.5, 2.0Hz, 1H) 7.80 (dd, J=7.5, 2.0Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 522(MH<sup>+</sup>)

【0331】

b) 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド 塩酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-(2-カルバモイルフェノキシ)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸  
t-ブチルエステル210mgにメタノール3.5ml、4N塩酸-酢酸エチル溶液を2.1ml加えた。室温にて4時間攪拌後、反応液に窒素ガスを吹き付けて濃縮した。得られた残渣をエタノール、酢酸エチルで洗浄して、標記化合物を177mg(96%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.28-3.32 (m, 4H) 3.48 (s, 3H) 3.54-3.58 (m, 4H) 5.04 (q, 2.3Hz, 2H) 6.96 (br.t, J=7.0Hz, 1H) 6.99 (br.d, J=8.0Hz, 1H) 7.46 (ddd, J=8.0, 7.0, 1.5Hz, 1H) 7.93 (br.d, J=8.0Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 422(MH<sup>+</sup>-HCl)

【0332】

[実施例119]

3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

a) 5-メチル-1-トリチル-1,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

室温で5-メチル-1,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン [CAS No 76756-58-6] (Shih-Fong Chen and Raymond P. Panzica Journal of Organic Chemistry 46, p2467, 1981; シー・フong・チェン、レーモン・ピー・パンジカ ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリ 46, 2467頁, 1981) 78.8gをジクロロメタン2.5lに懸濁させ、トリエチルアミン78.8gを加えた。トリチルクロライド176gを加え、3時間攪拌した。酢酸エチル7.5lを加え、水3lおよび塩化ナトリウムの飽和水溶液3lで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(20:80から0:100)溶出分画より、標記化合物136.5gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 3.79 (s, 3H) 6.92 (s, 1H) 7.07-7.13 (m, 6H) 7.32-7.40 (m, 9H) 7.87 (s, 1H)

【0333】

b) 2-クロロ-5-メチル-1-トリチル-1,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

窒素の雰囲気下、-75℃で5-メチル-1-トリチル-1,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン68.3gのテトラヒドロフラン4l溶液にリチウムヘキサメチルジシラジド220ml(1.0モルテトラヒドロフラン溶液)を加え、-75℃で1時間攪拌した後、ヘキサクロロエタン82.3gのテトラヒドロフラン200ml溶液を加え、-20℃まで昇温させた。塩化アンモニウムの5%水溶液5lを加え、酢酸エチル4lで抽出した。有機層を水5lおよび塩化ナトリウムの飽和水溶液5lで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をt-ブチルメチルエーテル150mlに懸濁させ、濾取し、t-ブチルメチルエーテル100mlで二回洗浄した。標記化合物69.7gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 3.78 (s, 3H) 5.81 (s, 1H) 7.25-7.27 (m, 6H) 7.28-7.38 (m, 9H)

【0334】

c) 4-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]

1) ピリダジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

2-クロロ-5-メチル-1-トリチル-1, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン 69. 7 g とピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 153. 4 g を混ぜ、窒素の雰囲気下で攪拌しながら 100℃ まで加熱した。反応液が回転しやすくなったら温度を 150℃ まで上げ、この温度で 1 時間反応させた。反応液を冷却した後、t-ブチルメチルエーテル 250 ml に分散させ、懸濁物を濾取した。t-ブチルメチルエーテル 200 ml で 2 回、水 200 ml で 3 回、また再び t-ブチルメチルエーテル 200 ml で 2 回洗浄し、乾燥した後、標記化合物 50. 3 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H) 3.56-3.62 (m, 4H) 3.73-3.80 (m, 4H) 3.87 (s, 3H) 8.16 (s, 1H) 12.65 (br. s, 1H)

【0335】

d) 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

窒素雰囲気下、15℃ で 4-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 88. 4 g の N, N-ジメチルホルムアミド 5. 5 l 溶液に炭酸カリウム 43. 9 g および 2-ブチニルプロマイド 27. 8 ml を順次加えた。反応液を室温で 22 時間攪拌した後、水 10 l に注ぎ、酢酸エチル 5 l で抽出した。有機層を水 5 l で 2 回、塩化ナトリウムの飽和水溶液 5 l で順次洗浄し、水層を酢酸エチル 3 l で 2 回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3:2 から 3:7) 溶出分画より、標記化合物 54. 3 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.52 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.38-3.42 (m, 4H) 3.61-3.64 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.09 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.13 (s, 1H)

【0336】

e) 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン

4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 54. 3 g のジクロロメタン 200 ml 溶液にトリフルロ酢酸 200 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。減圧濃縮した後、残渣を酢酸エチル 500 ml に溶解し、炭酸水素ナトリウム 10% 水溶液 1 l を少しずつ加えた。追加後、酢酸エチル 1 l および水酸化ナトリウム 5 N 水溶液 500 ml を加え、有機層を分取した。その後さらに水層をジクロロメタン 1 l で 5 回抽出した。有機層を合わせ、水酸化ナトリウム 2 N 水溶液 500 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルより再結晶し、標記化合物 30. 5 g の結晶を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.84 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.05-3.09 (m, 4H) 3.38-3.44 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.06 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.13 (s, 3H)

【0337】

[実施例 119-2]

3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トルエン-4-スルホン酸塩

3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン 98. 7 mg をエタノール 1 ml に溶解し攪拌下、p-トルエンスルホン酸 1 水和物 101 mg のエタノール 1 ml 溶液を加え、氷冷下 2 時間攪拌した。析出物を濾取し、50℃ で 1 時間減圧乾燥し標記化合物 153. 2

mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.79 (t, J = 2 Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 3.25-3.35 (m, 4H) 3.50-3.54 (m, 4H) 3.70 (s, 3H) 5.13 (d, J = 2 Hz, 2H) 7.10 (d, J = 8 Hz, 2H) 7.47 (d, J = 8 Hz, 2H) 8.25 (s, 1H) 8.79 (br.s, 2H)

また、この標記化合物 107.95 mg を用いてアセトンより再結晶し、標記化合物 84.9 mg の結晶を得た。

【0338】

[実施例 120]

2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチニル)-5-メチル-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 3-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステル

3-カルボキシピペリジン-1-カルボン酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステル 5.01 g の tert-ブタノール 10 ml 溶液にジイソプロピルエチルアミン 1.84 g およびジフェニルホスホリルアジド 4.71 g を加え、窒素雰囲気下、60℃で18時間加熱した。反応液を冷却し、酢酸エチル 150 ml を加えた。有機層を 5%硫酸水溶液 100 ml、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 100 ml、水 100 ml および塩化ナトリウムの飽和水溶液 100 ml で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 溶出分画より、標記化合物 1.88 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.45 (s, 9H) 1.45-1.72 (m, 3H) 1.82-1.87 (br.s, 1H) 3.09-3.30 (br.s, 2H) 3.58 (br.s, 2H) 3.82-3.98 (br.s, 1H) 4.24 (t, J=7.2Hz, 1H) 4.27-4.48 (br.s, 2H) 4.52-4.59 (br.s, 1H) 7.32 (dd, J=10.3, 10.0Hz, 2H) 7.39 (t, J=10.0Hz, 2H) 7.59 (d, J=10.0Hz, 2H) 7.75 (d, J=10.3Hz, 2H)

【0339】

b) ピペリジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチルエステル

3-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステル 1.88 g のエタノール 250 ml 溶液にジエチルアミン 25 ml を加え、18時間室温で攪拌した。減圧濃縮した後、残渣をトルエン 150 ml およびクエン酸 10%水溶液 100 ml に溶解した。水層を 5N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にして、ジクロロメタン 100 ml で2回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、標記化合物 0.79 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.45 (s, 9H) 1.41-1.53 (m, 2H) 1.65-1.72 (m, 1H) 1.79-1.86 (m, 1H) 2.48-2.56 (m, 1H) 2.64-2.70 (m, 1H) 2.78-2.86 (m, 1H) 3.06 (dd, J=12.0, 4.0Hz, 1H) 3.48-3.62 (br.s, 1H) 4.71-4.88 (br.s, 1H)

【0340】

c) 2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチニル)-5-メチル-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

2-クロロ-5-メチル-1-トリチル-1,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン 0.020 g およびピペリジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチルエステル 0.040 g を混ぜ、窒素の雰囲気下、150℃で1時間反応させた。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、[1-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル 0.016 g を得た。これの 0.0080 g を N,N-ジメチルホルムアミド 0.6 ml に溶解し、炭酸カリウム 0.0038 g および 2-ブチニルプロマイド 0.003 ml を加え、室温で18時間攪拌した。反応液を酢酸エチル 1 ml および水 1 ml に分散し、有機層を濃縮した



。残渣をジクロロメタン 0.5 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.5 ml を加えた。1 時間後、反応液を濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1% トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 0.046 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.74-1.80 (br.s, 1H) 1.82 (br.s, 3H) 1.96-2.19 (br.m, 3H) 3.43-3.79 (br.m, 5H) 3.86 (s, 3H) 5.05 (br.d, J=16.0Hz, 1H) 5.23 (br.d, J=16.0Hz, 1H) 8.15 (s, 1H)

【0341】

[実施例 122]

2- [7- (2-ブチニル) -1-メチル-6-オキソ-8- (ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] ベンツアミド

4- [7- (2-ブチニル) -2- (2-カルバモイルフェノキシ) -1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 53.0 g をトリフルオロ酢酸 160 ml に溶解し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 1250 ml を滴下し、室温にて 1 時間 50 分攪拌した。白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、エタノールにて洗浄し、60℃で一晩乾燥し標記化合物を 42.8 g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.78 (t, J=2.4Hz, 3H) 2.82-2.86 (m, 4H) 3.18-3.22 (m, 4H) 3.36 (s, 3H) 4.91 (q, 2.4Hz, 2H) 6.58 (td, J=8.4, 1.2 Hz, 1H) 6.63 (dd, J=8.0, 0.8Hz, 1H) 7.14 (ddd, J=8.0, 7.2, 2.0Hz, 1H) 7.80 (dd, J=7.6, 2.0Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 422 (MH<sup>+</sup>)

【0342】

[実施例 229]

7- (2-ブチニル) -1- (2-シアノベンジル) -6-オキソ-8- (ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

a) 4- [7- (2-ブチニル) -2-シアノ-1- (2-シアノベンジル) -6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

実施例 96 a で得られた 4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-1- (2-シアノベンジル) -6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg、シアン化ナトリウム 10 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 0.3 ml の混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー（50% 酢酸エチル/ヘキサン）で精製し標記化合物 6.1 mg 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H) 1.83 (s, 3H) 3.50 (s, 4H) 3.58-3.64 (m, 4H) 4.99 (s, 2H) 5.74 (s, 2H) 7.02 (d, J=8Hz, 1H) 7.44 (t, J=8Hz, 1H) 7.55 (t, J=8Hz, 1H) 7.74 (d, J=8Hz, 1H)

【0343】

b) 7- (2-ブチニル) -1- (2-シアノベンジル) -6-オキソ-8- (ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

4- [7- (2-ブチニル) -2-シアノ-1- (2-シアノベンジル) -6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6.1 mg、トリフルオロ酢酸 0.2 ml の混合物を室温 20 分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を 20-60% メタノール/水（0.1% 濃塩酸）溶媒を用いて逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 5.0 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.80 (s, 3H) 3.30 (s, 4H) 3.60-3.70 (m, 4H) 5.09 (s, 2H) 5.60 (s, 2H) 7.27 (d, J=8Hz, 1H) 7.54 (t, J=8Hz, 1H) 7.68 (t, J=8Hz, 1H) 7.94 (d, J=8Hz, 1H) 9.36 (b



r. s, 2H)

【0344】

[実施例 230]

3-〔7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ〕ピリジン-2-カルボン酸アミド トリフルオロ酢酸塩

4-〔7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル〕ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 7 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.2 ml に溶解し、3-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸アミド 8 mg、炭酸カリウム 8 mg を加え、100℃にて2時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 2.93 mg を得た。

MS m/e (ESI) 524 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0345】

[実施例 234]

2-〔7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ〕ペンツアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 230 において、3-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸アミドの代わりに、サリチルアミドを用いて実施例 230 と同様に処理し、標記化合物 3.74 mg を得た。

MS m/e (ESI) 523 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0346】

[実施例 242]

8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩  
a) 3-t-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 ベンジルエステル

ピペリジン-3-カルボン酸 エチルエステル 24.3 g、トリエチルアミン 26 ml、酢酸エチル 300 ml の混合物に、氷冷下クロロギ酸ベンジル（30%トルエン溶液）88 g を30分かけて滴下した。反応液をろ過して不溶物を除き、ろ液をさらに少量のシリカゲルを通してろ過、濃縮した。

残渣にエタノール 200 ml、5モル水酸化ナトリウム水溶液 40 ml を加え室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に水 200 ml を加え、t-ブチルメチルエーテルで抽出した。この水層に5モル塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、油状残渣 30.9 g を得た。

【0347】

この残渣 30 g、ジフェニルリン酸アジド 24.5 ml、トリエチルアミン 15.9 ml、t-ブタノール 250 ml の混合物を室温で1.5時間攪拌し、さらに100℃の油浴中20時間加熱攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチル-水で抽出、有機層を薄い炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣を10-20%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し標記化合物 21.4 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.43 (s, 9H) 1.48-1.92 (m, 4H) 3.20-3.80 (m, 5H) 4.58 (br. s, 1H) 5.13 (s, 2H) 7.26-7.40 (m, 5H)

【0348】

b) ピペリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチルエステル

3-t-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 ベンジルエステル 10 g、10%パラジウム炭素 500 mg、エタノール 100 ml の混合物を水素雰囲気下

室温で一晩攪拌した。触媒をろ過して除き、ろ液を濃縮乾固して標記化合物 6.0 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.44 (s, 9H) 1.47-1.80 (m, 4H) 2.45-2.60 (m, 1H) 2.60-2.75 (m, 1H) 2.75-2.90 (m, 1H) 3.05 (dd,  $J=3\text{Hz}$ , 12Hz, 1H) 3.57 (br.s, 1H) 4.83 (br.s, 1H)

【0349】

c) [1-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステル

7-(2-ブチニル)-2, 6, 8-トリクロロ-7H-プリン 1.25 g、ピペリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチルエステル 1.0 g、アセトニトリル 10 ml の混合物を室温で 10 分攪拌後、トリエチルアミン 0.63 ml を 10 分かけて滴下、そのまま室温で 30 分攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣を t-ブチルメチルエーテル-ヘキサンで結晶化し、標記化合物 1.79 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.43 (s, 9H) 1.60-2.02 (m, 4H) 1.83 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 3.32-3.41 (m, 1H) 3.42-3.52 (m, 1H) 3.67-3.76 (m, 1H) 3.80-3.91 (m, 1H) 4.76-4.90 (m, 3H)

【0350】

d) [1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステル

[1-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステル 1.79 g、酢酸ナトリウム 1.0 g、ジメチルスルホキシド 18 ml の混合物を 120℃ の油浴中 3 時間加熱攪拌した。油浴から外し、反応液に水 18 ml を加え室温まで冷却した。結晶をろ過、水洗、t-ブチルメチルエーテル洗いの後乾燥して標記化合物 1.59 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$

$\delta$  1.39 (s, 9H) 1.34-1.88 (m, 4H) 1.78 (s, 3H) 2.81 (t,  $J=11\text{Hz}$ , 1H) 2.95 (t,  $J=11\text{Hz}$ , 1H) 3.48-3.60 (m, 2H) 3.64 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 1H) 4.90 (s, 2H) 6.94 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H)

【0351】

e) [1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステル

[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステル 100 mg、無水炭酸カリウム 66 mg、2-シアノベンジルプロマイド 70 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 1 ml の混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウム乾燥後濃縮した。残渣を 50% 酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物 44.7 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.44 (s, 9H) 1.59-1.81 (m, 2H) 1.83 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 1.86-1.94 (m, 2H) 3.20-3.50 (m, 3H) 3.66 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 1H) 3.86 (br.s, 1H) 4.88-5.06 (m, 3H) 5.72 (s, 2H) 7.06 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.38 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.51 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.70 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H)

【0352】

f) [1-[7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステル

[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステル 15 mg、シアン化ナトリウム 20 mg、N, N-ジメチルホルム

アミド 0.2 ml の混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗いの後濃縮した。残渣を 50% 酢酸エチル/ヘキサン溶媒で薄層クロマトグラフィー (3 回展開) 精製し、標記化合物 10.3 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>)

δ 1.44 (s, 9H) 1.52-1.98 (m, 4H) 1.81 (t, J=2Hz, 3H) 3.24 (dd, J=7Hz, 12Hz, 1H) 3.30-3.40 (m, 1H) 3.46-3.56 (m, 1H), 3.72 (d, J=12Hz, 1H) 3.86 (br.s, 1H) 4.86-5.10 (m, 3H) 5.73 (s, 2H) 7.00 (d, J=8Hz, 1H) 7.42 (t, J=8Hz, 1H) 7.54 (dt, J=2Hz, 8Hz, 1H) 7.73 (dd, J=2Hz, 8Hz, 1H)

【0353】

g) 8- (3-アミノピペリジン-1-イル) -7- (2-ブチニル) -1- (2-シアノベンジル) -6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

[1- [7- (2-ブチニル) -2-シアノ-1- (2-シアノベンジル) -6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステル 10.3 mg、トリフルオロ酢酸 0.2 ml の混合物を 20 分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を 20-80% メタノール/水 (0.1% 濃塩酸) 溶媒を用いて逆相カラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物 8.0 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.60-1.74 (m, 2H) 1.79 (t, J=2Hz, 3H) 1.88-2.03 (m, 2H) 3.14-3.28 (m, 2H) 3.42 (br.s, 1H) 3.52-3.82 (m, 2H) 4.98-5.12 (m, 2H) 5.58 (s, 2H) 7.26 (d, J=8Hz, 1H) 7.53 (t, J=8Hz, 1H) 7.66 (t, J=8Hz, 1H) 7.93 (d, J=8Hz, 1H) 8.16 (br.s, 3H)

【0354】

[実施例 248]

2- [8- (3-アミノピペリジン-1-イル) -7- (2-ブチニル) -1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

a) [1- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステル

[1- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステル 700 mg をジメチルスルホキシド 7.0 ml に溶解し、ヨウ化メチル 114 μl、炭酸カリウム 299 mg を加えた。室温にて 30 分攪拌後、反応液に 40 ml の水を加えた。室温で 30 分間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、ヘキサンにて洗浄し、標記化合物を 540 mg 得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>)

δ 1.44 (s, 9H) 1.72-1.94 (m, 4H) 1.81 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.16-3.92 (m, 5H) 3.72 (s, 3H) 4.91 (dd, J=17.6, 2.4Hz, 1H) 5.01 (d, J=17.6Hz, 1H)

【0355】

b) 2- [8- (3-アミノピペリジン-1-イル) -7- (2-ブチニル) -1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

[1- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステル 10 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.3 ml に溶解し、サリチルアミド 10 mg、炭酸カリウム 10 mg を加え、100℃にて 2 時間攪拌した。反応液に 1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有)) を用いた。にて精製し、標記化合物 5.54 mg を得た。  
MS m/e (ESI) 436 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0356】

## [実施例 258]

3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-5-(2-プロピニル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩  
 a) 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

室温で3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩0.448gのN,N-ジメチルホルムアミド20ml溶液にトリエチルアミン0.299g、4-ジメチルアミノピリジン0.023g、および二炭酸ジ-t-ブチル0.645gを加え、5時間攪拌した後、水酸化ナトリウムの5N水溶液2mlを加え、さらに1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル200mlおよび塩化アンモニウムの飽和水溶液100mlに注ぎ、有機層を水100mlで2回、塩化ナトリウムの飽和水溶液100mlで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、標記化合物0.298gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.50 (s, 9H) 1.84 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.41 (m, 4H) 3.63 (m, 4H) 5.06 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 8.17 (s, 1H) 9.92 (br.s, 1H)

## 【0357】

b) 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-5-(2-プロピニル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩  
 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.010gのN,N-ジメチルホルムアミド0.5ml溶液に炭酸カリウム0.005gおよび3-プロモ-1-プロピン0.003mlを加え、室温で10時間攪拌した。反応液に酢酸エチル1ml、水1mlを加え分液し、有機層を濃縮し残渣をジクロロメタン0.5mlおよびトリフルオロ酢酸0.5mlに溶解し、1時間攪拌した後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた。にて精製し、標記化合物0.011gを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 311.29( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

## 【0358】

## [実施例 266]

3-(2-ブチニル)-5-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-プロモ-3'-メトキシアセトフェノンを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 421.33( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

## 【0359】

## [実施例 267]

2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-5-イルメチル]ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-プロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

$\delta$  1.81 (t,  $J=2.5\text{Hz}$ , 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.66-3.70 (m, 4H) 5.15 (q,  $J=2.5\text{Hz}$ , 2H) 5.62 (s, 2H) 7.34 (dd,  $J=7.6, 1.5\text{Hz}$ , 1H) 7.45 (td,  $J=7.6, 1.5\text{Hz}$ , 1H) 7.59 (td,  $J=7.6, 1.7\text{Hz}$ , 1H) 7.75 (dd,  $J=7.6, 1.7\text{Hz}$ , 1H) 8.25 (s, 1H)  
MS  $m/e$  (ESI) 388.32 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

【0360】

[実施例 297]

2- [3- (2-ブチニル) -4-オキソ-2- (ピペラジン-1-イル) -3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イルメチル] -3-フルオロベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4- [1- (2-ブチニル) -7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸  $t$ -ブチルエステルおよび2-プロモメチル-3-フルオロベンゾニトリルを用いて実施例 258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 406.25 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

【0361】

[実施例 308]

3-ベンジル-2- (ピペラジン-1-イル) -3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4- (1-ベンジル-6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボン酸  $t$ -ブチルエステル

4- (6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボン酸  $t$ -ブチルエステルおよびベンジルプロマイドを実施例 116dと同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.48 (s, 9H) 3.13-3.18 (m, 4H) 3.50-3.54 (m, 4H) 4.72 (s, 2H) 5.61 (s, 2H) 5.65 (s, 2H) 7.20-7.35 (m, 10H) 8.22 (s, 1H)

【0362】

b) 3-ベンジル-2- (ピペラジン-1-イル) -3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4- (1-ベンジル-6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボン酸  $t$ -ブチルエステルを実施例 117と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$  3.31-3.37 (m, 4H) 3.40-3.46 (m, 4H) 5.68 (s, 2H) 7.22-7.36 (m, 5H) 8.25 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 311.24 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

【0363】

[実施例 309]

3-ベンジル-5-メチル-2- (ピペラジン-1-イル) -3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4- (1-ベンジル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボン酸  $t$ -ブチルエステル

3-ベンジル-2- (ピペラジン-1-イル) -3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩を実施例 258a)と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.47 (s, 9H) 3.12-3.16 (m, 4H) 3.47-3.52 (m, 4H) 5.58 (s, 2H) 7.20-7.34 (m, 5H) 8.20 (s, 1H) 10.04 (br. s, 1H)

【0364】

b) 3-ベンジル-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-(1-ベンジル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルとヨウ化メチルを用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)

δ 3.29-3.35 (m, 4H) 3.36-3.41 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 5.68 (s, 2H) 7.21-7.34 (m, 5H) 8.20 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 325.01 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0365】

[実施例 311]

3-ベンジル-5-(2-フェニルエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-ベンジル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび(2-プロモエチル)ベンゼンを用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 3.11 (t, J=8.1Hz, 2H) 3.24-3.29 (m, 4H) 3.37-3.42 (m, 4H) 4.46 (t, J=8.1Hz, 2H) 5.58 (s, 2H) 7.09-7.34 (m, 10H) 8.20 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 415.54 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0366】

[実施例 332]

1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[1-(2-ブチニル)-4-(シアノーヒドロキシメチル)-5-メトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-メトキシカルボニル-4-ホルミル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルのアセトニトリル 15 ml 溶液にシアン化ナトリウム 0.200 g および酢酸 0.010 ml を加え、室温で 16 時間攪拌した。酢酸エチル 100 ml を加え、水 50 ml で 2 回と塩化ナトリウムの飽和水溶液 50 ml で順次洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (2:3) 溶出分画より、標記化合物 0.274 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.5Hz, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.56-3.60 (m, 4H) 3.95 (s, 3H) 4.68 (d, J=9.0Hz, 1H) 4.82 (q, J=2.5Hz, 2H) 5.72 (d, J=9.0Hz, 1H)

【0367】

b) 4-[1-(2-ブチニル)-4-(カロバモイル-ヒドロキシメチル)-5-メトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

5℃で 4-[1-(2-ブチニル)-4-(シアノーヒドロキシメチル)-5-メトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.274 g のメタノール 8 ml 溶液に過酸化水素 30% 水溶液 3.2 ml および 28% アンモニア水 3.2 ml を加え 15 時間攪拌した。亜硫酸水素ナトリウムの飽和水溶液 100 ml を加え、酢酸エチル 100 ml で 2 回抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、メタノール-酢酸エチル (1:9) 溶出分画より、標記化合物 0.039 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>)

δ 1.48 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.5Hz, 3H) 3.13-3.25 (m, 4H) 3.54-3.57 (m, 4H) 3.91 (s, 3H) 4.33-4.37 (br.s, 1H) 4.77 (q, J=2.5Hz, 2H) 5.54 (s, 1H) 5.63 (s, 1H) 6.82 (s, 1H)

【0368】

c) 4-[4-アミノオキサリル-1-(2-ブチニル)-5-メトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

0℃で4-[1-(2-ブチニル)-4-(カルバモイル-ヒドロキシメチル)-5-メトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.038g のジクロロメタン 2ml 溶液にトリエチルアミン 0.051ml および三酸化硫黄ピリジン 0.058g のジメチルスルホキシド 1ml 溶液を加え、15時間室温で攪拌した。更にトリエチルアミン 0.102ml および三酸化硫黄ピリジン 0.116g のジメチルスルホキシド 1ml 溶液を加え、8時間室温で攪拌した後、酢酸エチル 50ml を加え、有機層を硫酸 1% 水溶液 20ml、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液 20ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 20ml で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1) 溶出分画より、標記化合物 0.021g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>)

δ 1.48 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.5Hz, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.56-3.59 (m, 4H) 3.84 (s, 3H) 4.84 (q, J=2.5Hz, 2H) 5.62 (br.s, 1H) 7.02 (br.s, 1H)

【0369】

d) 4-[1-(2-ブチニル)-4-カルバモイル-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジーン-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[4-アミノオキサリル-1-(2-ブチニル)-5-メトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例 115h と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.46-3.50 (m, 4H) 3.63-3.66 (m, 4H) 3.99 (s, 3H) 5.12 (q, J=2.3Hz, 2H) 6.16 (s, 1H) 8.85 (s, 1H)

【0370】

e) 1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-2-(ピペラジーン-1-イル)-6,7-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジーン-4-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-4-カルバモイル-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジーン-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例 115i と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 330.18 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0371】

[実施例 3.38]

3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジーン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 2-ブプロモ-1-(2-ブチニル)-1H-イミダゾール-4,5-ジカルボニトリル

2-ブプロモ-1H-イミダゾール-4,5-ジカルボニトリル [CAS No 50847-09-1] 90.6g の N,N-ジメチルホルムアミド 520ml 溶液に炭酸カリウム 69.8g および 1-ブプロモ-2-ブチン 74ml の N,N-ジメチルホルムアミド 50ml 溶液を加え、50℃で8時間加熱した。酢酸エチル 1l と水 500ml を加え、有機層を水 500ml で2回と塩化ナトリウムの飽和水溶液 500ml で順次洗浄し硫酸

マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4) 溶出分画より標記化合物 48.0 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.87 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 4.85 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H)

【0372】

b) 2-プロモ-1-(2-ブチニル)-5-シアノ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 エチルエステル

2-プロモ-1-(2-ブチニル)-1H-イミダゾール-4, 5-ジカルボニトリル 48.0 g のエタノール 500 ml 溶液に濃硫酸 25 ml を加え、110 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル 500 ml と水 500 ml に溶解し、水酸化カリウムで pH 8 に調整した。水層を酢酸エチル 500 ml で抽出し、有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3) 溶出分画より標記化合物 21.7 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.43 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H) 1.87 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 4.46 (q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H) 4.85 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H)

【0373】

c) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-エトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

2-プロモ-1-(2-ブチニル)-5-シアノ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 エチルエステル 21.7 g を実施例 115 b と同様に処理し、標記化合物 25.1 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.43 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H) 1.49 (s, 9H) 1.87 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.22-3.26 (m, 4H) 3.56-3.61 (m, 4H) 4.44 (q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H) 4.68 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H)

【0374】

d) 4-[1-(2-ブチニル)-4-カルボキシ-5-シアノ-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-エトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 25.1 g のエタノール 500 ml 溶液に 5 N 水酸化ナトリウム溶液 16 ml を加え、2 時間室温で攪拌した後、溶媒を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル 1 l および水 500 ml に溶解し、2 N 塩酸 50 ml を加えた。有機層を塩化ナトリウムの飽和水溶液 200 ml で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮し標記化合物 23.2 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.87 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.22-3.26 (m, 4H) 3.56-3.61 (m, 4H) 4.68 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H)

【0375】

e) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

-10℃で 4-[1-(2-ブチニル)-4-カルボキシ-5-シアノ-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 22.9 g のテトラヒドロフラン 600 ml にトリエチルアミン 6.9 g およびクロロギ酸イソブチル 10.19 g のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を滴下した。沈殿物を濾過で除去した後、溶液を再び -10℃まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム 9.45 g の水 100 ml 溶液を滴下した。1 時間後、酢酸エチル 500 ml および水 500 ml を加え、1 N 塩酸で pH 5 に一度調整した後、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で pH 10 に調整した。有機層を水 500 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 500 ml で順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エ



チルーヘキサン (4 : 1) 溶出分画より標記化合物 19. 1 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.48 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.3Hz, 3H) 2.26 (t, J=6.3Hz, 1H) 3.13-3.17 (m, 4H) 3.53-3.57 (m, 4H) 4.58 (q, J=2.3Hz, 2H) 4.64 (d, J=6.3Hz, 2H)

【0376】

f) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-ホルミル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1. 35 g のジクロロメタン 5 ml 溶液に二酸化マンガン 3. 28 g を加え、反応液を室温で 15 時間、加熱還流下で 5 時間攪拌した後、濾過し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチルーヘキサン (2 : 3) 溶出分画より標記化合物 1. 11 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H) 1.88 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.24-3.28 (m, 4H) 3.59-3.63 (m, 4H) 4.70 (q, J=2.3Hz, 2H) 9.87 (s, 1H)

【0377】

g) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-(2-エトキシカルボニルビニル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

5℃で窒素の雰囲気下、ジエチルホスホ酢酸エチル 0. 243 g のテトラヒドロフラン 5 ml 溶液に水素化ナトリウム 0. 038 g を加えた。4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-ホルミル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0. 310 g のテトラヒドロフラン 5 ml を加え、30 分攪拌した。酢酸エチル 50 ml および 0. 1 N 水酸化ナトリウム 25 ml を加え、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチルーヘキサン (3 : 7) 溶出分画より標記化合物 0. 380 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.33 (t, J=7.4Hz, 3H) 1.50 (s, 9H) 1.86 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.25 (q, J=7.4Hz, 2H) 4.59 (q, J=2.3Hz, 2H) 6.70 (d, J=15.8Hz, 1H) 7.50 (d, J=15.8Hz, 1H)

【0378】

h) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-(2-カルボキシビニル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-(2-エトキシカルボニルビニル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例 338 d と同様に処理し標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H) 1.86 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.59 (q, J=2.3Hz, 2H) 6.70 (d, J=15.8Hz, 1H) 7.50 (d, J=15.8Hz, 1H)

【0379】

i) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-(2-アジドカルボニルビニル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

窒素の雰囲気下、4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-(2-カルボキシビニル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0. 200 g、トリエチルアミン 0. 073 ml およびジフェニルホスホン酸アジド 0. 108 ml の t-ブタノール 2 ml 溶液を 4 時間 50℃で加熱した。酢酸エチル 50 ml を加え、水 20 ml で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチルーヘキサン (2 : 3) 溶出分画より標記化合物 0. 178 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  1.48 (s, 9H) 1.86 (t,  $J=2.2\text{Hz}$ , 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.59 (q,  $J=2.2\text{Hz}$ , 2H) 6.67 (d,  $J=15.4\text{Hz}$ , 1H) 7.56 (d,  $J=15.4\text{Hz}$ , 1H)

## 【0380】

j) 4-[4-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノビニル)-1-(2-ブチニル)-5-シアノ-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル

窒素の雰囲気下、4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-(2-アジドカルボニルビニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 0.178 g の *t*-ブタノール 10 ml 溶液を 15 時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (9:11) 溶出分画より標記化合物 0.169 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.48 (s, 9H) 1.84 (t,  $J=2.2\text{Hz}$ , 3H) 3.16-3.19 (m, 4H) 3.54-3.58 (m, 4H) 4.51 (q,  $J=2.2\text{Hz}$ , 2H) 5.83 (d,  $J=15.0\text{Hz}$ , 1H) 6.43-6.53 (m, 1H) 7.55-7.66 (m, 1H)

## 【0381】

k) 4-[4-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノビニル)-1-(2-ブチニル)-5-カルバモイル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル

4-[4-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノビニル)-1-(2-ブチニル)-5-シアノ-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステルを実施例 332b と同様に処理し標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.48 (s, 9H) 1.84 (t,  $J=2.2\text{Hz}$ , 3H) 3.21-3.25 (m, 4H) 3.54-3.58 (m, 4H) 4.68 (q,  $J=2.2\text{Hz}$ , 2H) 5.90 (br.s, 1H) 6.36 (br.d,  $J=14.8\text{Hz}$ , 1H) 6.92 (br.d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.45 (br.s, 1H) 7.52 (m, 1H)

## 【0382】

l) 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-c]ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[4-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノビニル)-1-(2-ブチニル)-5-カルバモイル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 0.0075 g のエタノール 0.3 ml 溶液に 5N 塩酸 0.1 ml を加え、15 時間室温で攪拌した。溶媒を減圧濃縮し残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 0.0043 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

$\delta$  1.81 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H) 5.15 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 6.60 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H) 7.18 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 272.32 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

## 【0383】

[実施例 339]

3-(2-ブチニル)-5-(2-フェニルエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-c]ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ [4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル

3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-c]ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩を実施例 258a と同様に処理し標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.35-3.39 (m, 4H) 3.60-3.64 (m, 4H) 5.07 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 6.55 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H) 6.97 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H)

## 【0384】

b) 3-(2-ブチニル)-5-(2-フェニルエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび(2-ブロモエチル)ベンゼンを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

$\delta$  1.83 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.05 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H) 4.26 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H) 5.18 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 6.46 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H) 7.15 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H) 7.16-7.30 (m, 5H)

MS  $m/e$  (ESI) 376.36 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

## 【0385】

[実施例340]

3-(2-ブチニル)-5-(2-フェノキシエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモエチルフェニルエーテルを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

$\delta$  1.80 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H) 4.30 (t,  $J=5.5\text{Hz}$ , 2H) 4.44 (t,  $J=5.5\text{Hz}$ , 2H) 5.16 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 6.59 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H) 6.87-6.91 (m, 3H) 7.20-7.24 (m, 2H) 7.50 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 392.34 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

## 【0386】

[実施例341]

3-(2-ブチニル)-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモアセトフェノンを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

$\delta$  1.79 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.46-3.50 (m, 4H) 3.64-3.68 (m, 4H) 5.16 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 5.61 (s, 2H) 6.65 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H) 7.37 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H) 7.57 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.69 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.10 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 392.34 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

## 【0387】

[実施例410]

7-(2-ブチニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン  
a) 4-[7-(2-ブチニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 第三ブチルエステル

8-クロロテオフィリン4.9gおよび炭酸カリウム5gをN,N-ジメチルホルムアミド100mlに溶解し、1-ブロモ-2-ブチン2.4mlを加えた。室温で終夜攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。不溶の白色固体をろ取り、酢酸エチルにて洗浄し、7-(2-ブチニル)-8-クロロ-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン3.8gを得た。次いで得られた7-(2-ブチニル)-8-クロロ-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン1.8gおよび1-ピペ

ラジカルカルボン酸第三ブチルエステル3.7gを150℃にて1時間攪拌した。室温に冷却した後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(1:4)溶出分画より標記化合物1.6gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$ : 1.49 (s, 9H) 1.82 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.33-3.36 (m, 4H) 3.40 (s, 3H) 3.52 (s, 3H) 3.58-3.61 (m, 4H) 4.88 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H)

【0388】

b) 7-(2-ブチニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

4-[7-(2-ブチニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル2.5gをトリフルオロ酢酸15mlに溶解し、室温にて30分攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をNHシリカゲル(アミノ基で表面処理をされたシリカゲル:富士シリシア化学製 NH-DM2035)を用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より標記化合物1.6gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$ : 1.82 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.13-3.16 (m, 4H) 3.40 (s, 3H) 3.46-3.48 (m, 4H) 3.52 (s, 3H) 4.87 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H)

【0389】

[試験例1]

#### DPP IV 阻害作用の測定

反应用緩衝液 (50mM Tris-HCl pH7.4, 0.1% BSA) にブタ腎臓より得られたDPP-IVを10mU/mLになるよう溶解し、これを110 $\mu$ l添加した。さらに薬物を15 $\mu$ l添加した後、室温で20分間インキュベーションし、2mMに溶解したGly-Pro-p-nitroanilideを25 $\mu$ l (最終濃度0.33mM) 加えて、酵素反応を開始した。反応時間は20分とし、1N リン酸溶液25 $\mu$ l加え、反応を停止した。この405nmにおける吸光度を測定し、酵素反応阻害率を求めIC<sub>50</sub>を算出した。

【0390】

[表1]

実施例番号	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
実施例1	0.287
実施例4	0.211
実施例7	0.401
実施例9	0.141
実施例12	0.183
実施例13	0.125
実施例16	0.272
実施例20	0.152
実施例22	0.170
実施例29	0.310
実施例53	0.0469
実施例64	0.126
実施例73	0.0334
実施例76	0.0865
実施例79	0.0357
実施例82	0.161
実施例83	0.0274
実施例86	0.00408

実施例 88	0. 00289
実施例 98	0. 00969
実施例 109	1. 48
実施例 119	0. 154
実施例 120	0. 116
実施例 122	0. 0153
実施例 129	0. 115
実施例 142	0. 0685
実施例 146	0. 0817
実施例 159	0. 0377
実施例 229	0. 00897
実施例 230	0. 000890
実施例 234	0. 00174
実施例 235	0. 00144
実施例 238	0. 00119
実施例 243	0. 00215
実施例 248	0. 00640
実施例 266	0. 00155
実施例 267	0. 00722
実施例 297	0. 00622
実施例 311	0. 0775
実施例 341	0. 00732

## 【0391】

[試験例 2]

[実験方法]

実験的アレルギー性脳脊髄炎 (EAE) モデルは多発性硬化症の動物モデルとして用いられているが、実験は以下のように行った。

## 【0392】

PBS (リン酸緩衝液) に MOG (myeline oligodendrocyte glycoprotein) ペプチド (MEVGWYRSPFSRVVHLYRNGK) を 1 mg/ml になるように溶解し、5 mg/ml の割合で結核死菌 (*M. tuberculosis* H37 RA) を含むアジュバントと混ぜ合わせ、エマルジョンを作製した。このエマルジョンを雄性 C57BL/6 マウス各々の横腹部に 50  $\mu$ l ずつ 4 箇所、皮下に免疫を行った。更に百日咳毒素を PBS に溶解し各々のマウスに 30 ng づつ初回免疫時とその 2 日後に静脈内より投与した。EAE のスコアは以下に示すように、0 から 5 までの段階で評価し、スコアカードに記入した。

## 【0393】

0: 変化なし、1: 完全な尾部の弛緩、2: 弱い後肢歩行障害、3: 後肢麻痺、4: 前肢麻痺、5: 死亡

下記の化合物を、0.5% MC (メチルセルロース) 溶液に目的の濃度 (各々 30 mg/kg) になるように懸濁または溶解した。

## 【0394】

化合物 1 X: 7- (2-ブチニル) -1, 3-ジメチル-8- (ピペラジン-1-イル) -3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオン

化合物 2 X: 2- [7- (2-ブチニル) -1-メチル-6-オキソ-8- (ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] ベンツアミド

化合物 3 X: 2- (3-アミノピペラジン-1-イル) -3- (2-ブチニル) -5-メチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

## 【0395】

## 【実験結果】

化合物 1 X、化合物 2 X、化合物 3 X の 3 化合物に関して、免疫後 7 日目から、マウスに一回の投与につき 10 ml / kg の割合で、1 日 2 回経口投与することで、EAE モデルにおける効果を評価した。2 回の実験を行い、両実験ともにコントロール群（MC 溶液投与群）は、初回免疫後 12 日ごろから、EAE 症状を示し始め 16 日目にほぼ全例発症した。これら 3 化合物を投与した場合、コントロール群に比べ EAE 症状の発症の程度は弱く、明確な抑制作用を示した。

## 【0396】

化合物 1 X を投与したマウス、コントロール群、正常マウスの EAE 症状の対比結果を図 1 に示す。

化合物 2 X、化合物 3 X をそれぞれ投与したマウス、コントロール群の EAE 症状の対比結果を図 2 に示す。

## 【産業上の利用可能性】

## 【0397】

本発明に係る縮合イミダゾール誘導体は、DPP IV 阻害作用を有し、多発性硬化症の治療剤または予防剤として有用である。

## 【図面の簡単な説明】

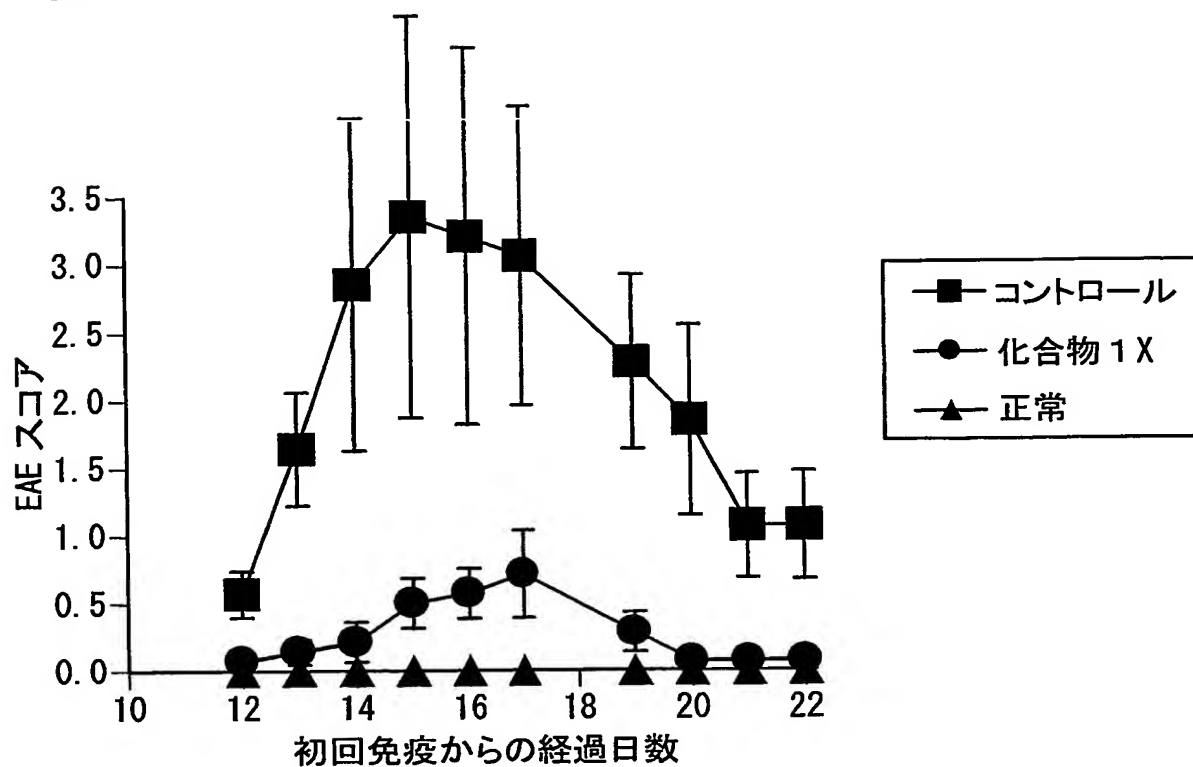
## 【0398】

【図 1】 図 1 は、免疫を行ったマウスに対して試験化合物 1 X を投与したときの EAE 症状の時間的変化を、コントロール（メチルセルロース溶液投与群）および正常マウス（非免疫マウス）と比較したグラフである。

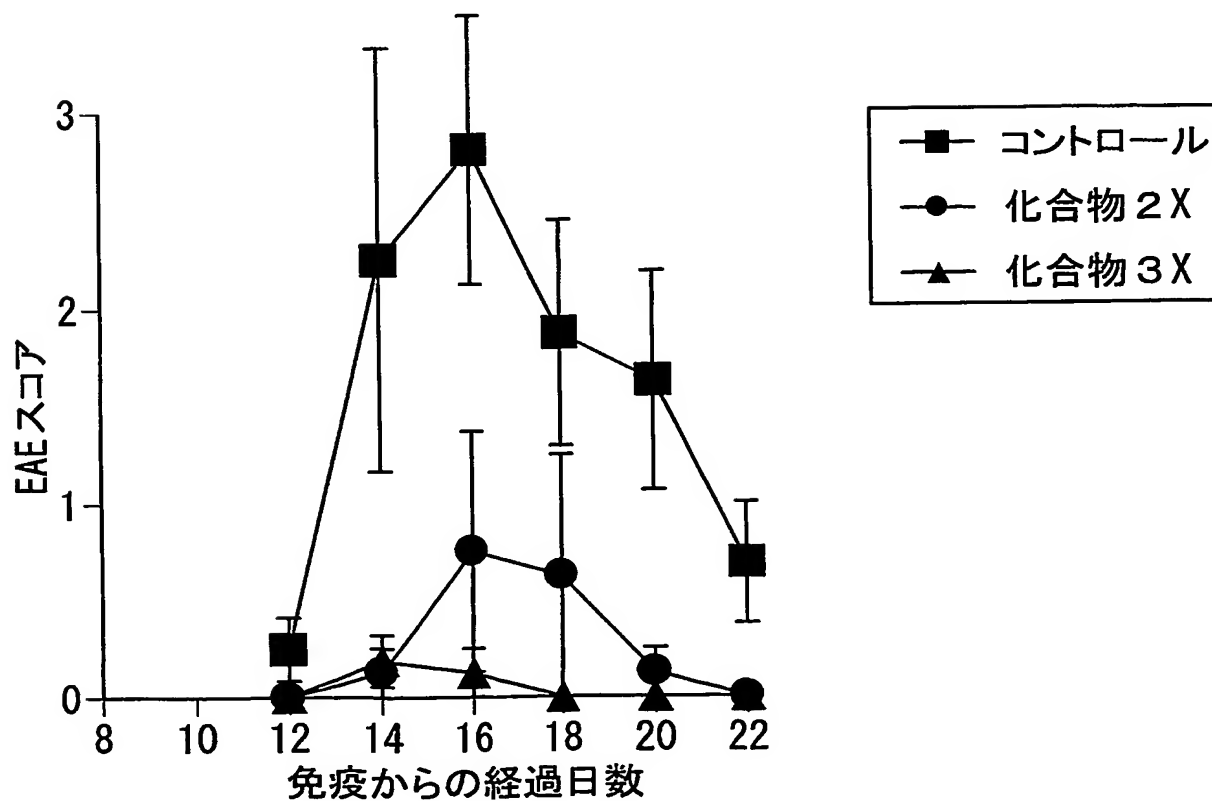
【図 2】 図 2 は、免疫を行ったマウスに対して試験化合物 2 X、3 X をそれぞれ投与したときの EAE 症状の時間的変化を、コントロール（メチルセルロース溶液投与群）と比較したグラフである。

【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】



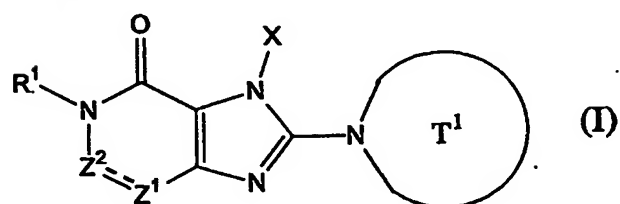
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明は多発性硬化症の治療剤または予防剤に有用な化合物を提供することを課題とする。

【解決手段】 本発明に係る多発性硬化症予防または治療剤は、下記一般式 (I)

【化 1】



〔前記式 (I) 中、T<sup>1</sup>、X、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>は、明細書中の T<sup>1</sup>、X、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>と同意義である。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有することを特徴とする。

【選択図】 なし



特願 2 0 0 3 - 4 0 5 3 3 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 0 2 1 7 ]

1. 変更新月日  
[変更理由]

1 9 9 0 年 8 月 2 9 日

新規登録

住 所  
氏 名

東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 1 0 号  
エーザイ株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**